



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Taryfikacji

**Opinia w sprawie oceny
dotychczasowego modelu finansowania
koncentratów czynników krzepnięcia do
zabezpieczenia krwawień i zabiegów dla
subpopulacji pediatrycznej, leczenia
nabytej hemofilii A i trombastenii
Glanzmanna**

Opracowanie

nr WT.541.11.2019

data ukończenia 18.02.2020 r.

Objaśnienia skrótów

| | |
|-------------------------------|---|
| Agencja/AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AH | Nabyta hemofilia A (ang. <i>acquired haemophilia</i>) |
| aPCC | koncentrat aktywowanego zespołu protrombiny |
| bd. | brak danych |
| CLH | Centra Leczenia Hemofilii |
| EAHAD | Europejskie Stowarzyszenie Hemofilii i Chorób Towarzyszących (ang. <i>European Association for Haemophilia and Allied Disorders</i>). |
| EHC | Europejskie Konsorcjum Hemofilii (ang. <i>European Haemophilia Consortium</i>) |
| GCC | Rada Współpracy Zatoki Perskiej (ang. <i>Gulf Cooperation Council</i>) |
| GT | Trombastenia Glanzmanna (ang. <i>Glanzmann's thrombasthenia</i>) |
| GTH | ang. <i>Society for Thrombosis and Hemostasis Research e.V.</i> |
| ICD-10 | międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| ICD-9 PL | międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych – wersja polska (ang. <i>International Classification System for Surgical, Diagnostic and Therapeutic Procedures</i>) |
| JGP | jednorodne grupy pacjentów |
| MASAC | Medyczna Rada Doradcza(ang. <i>National Hemophilia Foundation, Medical and Scientific Advisory Council</i>) |
| Metodyka | proces gromadzenia oraz przetwarzania danych niezbędnych do realizacji zadań związanych z ustaleniem taryfy świadczeń, jak również rodzaj i zakres gromadzonych informacji, opisany w dokumencie sporządzonym przez Agencję |
| MRI | Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCK | Narodowe Centrum Krwii |
| nd. | nie dotyczy |
| NFZ/Płatnik | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| OPK | ośrodek powstawania kosztów |
| PTHiT | Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów |
| r.ż. | rok życia |
| RCKiK | Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa |
| TG | Trombastenia Glanzmanna |
| UKHCDO | Organizacja Lekarzy z Centrum Hemofilii (ang. <i>United Kingdom Doctors' Haemophilia Organisation</i>) |
| USG | ultrasonografia |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 roku, poz. 1373) |
| WFH | Światowa Federacja Hemofilii (ang. <i>World Federation of Hemophilia</i>) |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Problem decyzyjny | 4 |
| 2. Analizowane świadczenie | 5 |
| 2.1. Charakterystyka świadczenia | 5 |
| 2.1.1. Problem zdrowotny | 5 |
| 2.1.2. Trombastenia Glanzmanna | 7 |
| 2.1.3. Nabyta hemofilia A | 8 |
| 2.1.4. Europejskie standardy opieki | 8 |
| 2.1. Aktualny stan finansowania w Polsce..... | 10 |
| 2.2. Statystyka oraz liczebność | 10 |
| 2.3. Stan finansowania w innych krajach | 16 |
| 2.3.1. Węgry..... | 17 |
| 2.3.2. Słowenia | 19 |
| 2.3.3. Szwajcaria..... | 20 |
| 2.3.4. Anglia | 21 |
| 3. Ocena modelu finansowania czynników koncentratów krzepnięcia VIII oraz IX..... | 23 |
| 4. Ocena modelu finansowania koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa, koncentratu aktywowanych czynników zespołów protrombiny aPCC oraz koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII | 32 |
| 5. Najważniejsze informacje i wnioski | 43 |
| 6. Bibliografia | 47 |
| 7. Spis tabel i rysunków | 49 |

1. Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest wydanie opinii w sprawie oceny dotychczasowego modelu finansowania koncentratów czynników krzepnięcia do zabezpieczenia krwawień i zabiegów dla subpopulacji pediatrycznej, leczenia nabytej hemofilii A i trombastenii Glanzmanna.

Podstawę podjęcia przedmiotowych prac stanowi: zlecenie Ministra Zdrowia z 29.11.2019, znak OIPZ.407.144.2019.KP (data wpływu do AOTMiT 03.12.2019), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz wniosek Rady Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 r. w sprawie:

- Oceny dotychczasowego modelu finansowania koncentratów czynników krzepnięcia (VIII i IX osoczopochodnych i rekombinowanych) na zabezpieczenie krwawień i zabiegów dla subpopulacji pediatrycznej,
- Oceny dotychczasowego modelu finansowania czynników krzepnięcia (koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa, koncentrat aktywowanych czynników zespołów protrombiny aPCC, koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII) i wskazania wytycznych diagnostycznych i terapeutycznych do leczenia nabytej hemofilii A i trombastenii Glanzmanna.

2. Analizowane świadczenie

2.1. Charakterystyka świadczenia

2.1.1. Problem zdrowotny

Najczęściej odnotowywana w Polsce skaza krwotoczna to hemofilia. Istnieją dwa rodzaje hemofilii: hemofilia A powodowana niedoborem czynnika krzepnięcia VIII i hemofilia B, której przyczyną jest niedobór czynnika krzepnięcia IX. Czynniki krzepnięcia są to białka występujące w osoczu krwi, które odpowiadają za wieloetapowy proces krzepnięcia krwi. Częstość występowania hemofilii w Polsce oceniono na 1:12 300 mieszkańców. Obydwa rodzaje hemofilii dziedziczą się jako cechy recesywne, sprzężone z płcią i mają taki sam obraz kliniczny. Ich różnicowanie jest możliwe tylko za pomocą badań laboratoryjnych. Zależnie od stopnia niedoboru czynnika krzepnięcia hemofilia może mieć przebieg ciężki (*aktywność czynnika VIII lub IX <1 j.m./dl*), umiarkowany ($1 \leq 5 \text{ j.m./dl}$) lub łagodny ($>5 - <50 \text{ j.m./dl}$). Pokrewne hemofilii skazy krwotoczne, powodowane wrodzonym niedoborem innych czynników krzepnięcia, dziedziczą się w sposób autosomalny i występują z równą częstością u kobiet i mężczyzn (Narodowy Program Leczenia, 2019 – 2023).

Częstość występowania hemofilii ocenia się na około 1 na 10 000 urodzeń. Liczbę osób chorych na hemofilię na całym świecie szacuje się na około 400 000. Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce została oszacowana na 1:12 300 mieszkańców.

Podstawą leczenia ciężkiej hemofilii jest stosowanie koncentratów niedoborowych czynników krzepnięcia krwi (terapia substytucyjna). Koncentraty te podaje się w celu zahamowania aktywnego krwawienia (leczenie „na żądanie”) albo w celu prewencji występowania krwawień (profilaktyka). Stosuje się:

- koncentraty cz. VIII i cz. IX wytwarzane z ludzkiego osocza (osoczo pochodne czynniki krzepnięcia),
- koncentraty cz. VIII i cz. IX wytwarzane metodami inżynierii genetycznej (rekombinowane czynniki krzepnięcia),
- koncentraty cz. VIII i cz. IX o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (*extended half-life; EHL*).

Koncentraty podaje się dożylnie w ściśle określonej dawce zależnej od masy ciała, jeden do kilku razy w tygodniu lub w razie potrzeby, zależnie od przyjętego protokołu i rodzaju koncentratu.

W leczeniu hemofilii stosuje się także desmopresynę i różne leki wspomagające (kwas traneksamowy i miejscowe środki hemostatyczne), które wpływają korzystnie na hemostazę w innych mechanizmach niż zwiększanie aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu.

Profilaktyka powinna być rozpoczęta we wczesnym dzieciństwie i nie później niż po pierwszych kilku krwawieniach.

Tabela 1 Definicje protokołów podawania czynnika krzepnięcia

| Protokół | Definicja |
|---|--|
| Leczenie epizodyczne („na żądanie”) | Leczenie stosowane w czasie klinicznie ewidentnego krwawienia |
| Profilaktyka ciągła Profilaktyka pierwotna | Regularne, ciągłe* leczenie rozpoczęte w nieobecności udokumentowanej chropkostej choroby stawów, co określa się na podstawie badania fizykalnego i/ lub badań |

| Protokół | Definicja |
|--------------------------------------|---|
| | obrazowych, rozpoczęte przed drugim epizodem ewidentnego krwawienia do dużego stawu, oraz przed 3 r.ż.** |
| Profilaktyka wtórna | Regularne, ciągłe* leczenie rozpoczęte po 2 lub więcej krwawieniach do dużych stawów**, przed początkiem choroby stawów, udokumentowanej badaniem fizykalnym i badaniami obrazowymi |
| Profilaktyka trzeciorzędowa | Regularne, ciągłe* leczenie rozpoczęte po ujawnieniu się choroby stawów, udokumentowanej badaniem fizykalnym i zdjęciami rentgenowskimi |
| Profilaktyka przerywana („okresowa”) | Terapia mająca zapobiec krwawieniom, stosowana w czasie nie przekraczającym 45 tygodni w roku |

* Jako ciągłą terapię definiuje się plan leczenia przez 52 tygodnie w roku oraz utrzymanie infuzji o uprzednio ustalonej częstotliwości przez co najmniej 45 tygodni (85%) w analizowanym roku.

** Duże stawy – skokowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe.

Źródło: (World Federation of Hemophilia, 2014)

Miernikiem skuteczności długoterminowej profilaktyki jest brak krwawień oraz brak zmian zwyrodnieniowych w stawach ocenianych badaniem fizykalnym i za pomocą odpowiednich technik obrazowych (MRI, USG).

Powikłania hemofilii można podzielić na te wynikające z samej choroby:

- przewlekłe zapalenie błony maziowej,
- artropatia hemofilowa,
- pseudoguzę hemofilowe

oraz te będące konsekwencją leczenia substytucyjnego:

- inhibitory cz. VIII i cz. IX,
- oraz zakażenia drobnoustrojami przenoszonymi przez krew.

Do przewlekłego zapalenia i przerostu błony maziowej stawu dochodzi w wyniku powtarzających się krwawień do stawu. Przerost błony maziowej powoduje obrzęk stawu, zazwyczaj niebolesny. Badania diagnostyczne obejmują USG, MRI i RTG. Pacjentom z przewlekłym zapaleniem błony maziowej stawu zaleca się ćwiczenia fizyczne (w osłonie koncentratu czynnika krzepnięcia) w celu wzmocnienia siły mięśniowej, COX-2 inhibitory, niekiedy wstrzykuje się do stawu długodziałające kortykosteroidy. Jeśli zapaleniu błony maziowej towarzyszą często powtarzające się wylewy krwi do stawu, należy rozważyć wykonanie synowektomii chirurgicznej (zabieg usunięcia błony maziowej) lub izotopowej (wstrzyknięcie do stawu izotopu emitującego promieniowanie beta (fosfor-32 lub itr-90)).

Mianem artropatii hemofilowej określa się zespół zjawisk będących konsekwencją utrzymującego się przewlekłego zapalenia błony maziowej oraz powtarzających się wylewów krwi do stawu: dochodzi do nieodwracalnego zniszczenia chrzęstnych i kostnych struktur stawu, postępują procesy włóknienia, z czasem dochodzi do znacznego ograniczenia ruchomości zaatakowanego stawu, jego deformacji, a w konsekwencji zaników sąsiadujących grup mięśniowych. Celem leczenia jest usprawnienie narządu ruchu i walka z bólem, która często wymaga stosowania leków narkotycznych. U części chorych poprawę uzyskuje się fizjoterapią, prowadzoną pod osłoną leczenia substytucyjnego. Stosuje się także, z różnym powodzeniem, stabilizatory stawów. Jeśli leczenie zachowawcze jest nieskuteczne, należy rozważyć interwencję chirurgiczną, która w zależności od tego, który staw jest zajęty, może polegać na: artroskopowym uwolnieniu wewnątrz-stawowych zrostów, zabiegu na okołostawowych tkankach miękkich w celu uwolnienia przykurczu zgięciowego, korekcyjnej osteotomii, artrodezii oraz wszczępieniu endoprotezy stawowej.

Pseudoguzę są wynikiem źle leczonych lub nieleczonych krwawień do tkanek miękkich znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie kości (najczęściej w miednicy i udzie). Powiększający się krwiak uciska na

nerwy, naczynia i prowadzi do destrukcji kości. Do potwierdzenia rozpoznania wykorzystuje się techniki obrazowe (RTG, USG, CT, MRI). O ile w przypadku małego pseudoguza intensyfikacja leczenia substytucyjnego może doprowadzić do zatrzymania jego progresji, o tyle w przypadku pseudoguzów o dużych rozmiarach zawsze należy rozważyć możliwość jego chirurgicznego usunięcia.

Inhibitory cz. VIII lub cz. IX, tj. przeciwciała IgG przeciwko cz. VIII (inhibitor cz. VIII) pojawiają się u 20–30% chorych na ciężką oraz u 5–10% chorych na umiarkowaną i łagodną hemofilię A. Przeciwciała przeciwko cz. IX pojawiają się u <5% chorych na ciężką hemofilię B i mogą wywoływać odczynny alergiczny po przetoczeniu cz. IX. Wystąpienie inhibitora u chorych na ciężką hemofilię nie wpływa na zwiększenie częstotliwości krwawień ani na zmianę ich najczęstszej lokalizacji. Jednakże obecność inhibitora utrudnia lub uniemożliwia leczenie substytucyjne krwawień. W przypadku wystąpienia inhibitora w przebiegu łagodnej hemofilii zaczynają się pojawiać samoistne wylewy krwi, których w łagodnej hemofilii zazwyczaj się nie obserwuje. Leczenie hemofilii powikłanej inhibitorem ma dwa cele: nadrzędnym jest trwała eliminacja inhibitora (poprzez zastosowanie tzw. immunotolerancji), zaś doraźnym – hamowanie krwawień (wyższe dawki czynnika, koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny, koncentrat czynników krzepnięcia omijających inhibitor – rekombinowany cz. VIIa).

Zakażenia drobnoustrojami przenoszonymi przez krew obejmują głównie zakażenia wirusowe HCV, HBV i HIV, jednak od końca lat 80. XX w. dzięki zastosowaniu procedur inaktywacji wirusów ryzyko zakażenia drogą produkowanych z osocza koncentratów czynników krzepnięcia jest znikome. Około 80% polskich chorych na ciężką hemofilię A i B urodzonych przed 1991 rokiem, było zakażonych HCV, a około 10% – HBV (HIV był obecny u 1 spośród 172 przebadanych pacjentów. Zakażonym pacjentom oferuje się leczenie przeciwwirusowe. (World Federation of Hemophilia, 2014) (Windyga i inni, 2016) (Medycyna Praktyczna - Interna, 2017).

2.1.2. Trombastenia Glanzmanna

Definicja

Trombastenia Glanzmanna (ang. Glanzmann's thrombasthenia, GT) jest chorobą dziedziczącą się w sposób autosomalny recesywny. Jej podłożem jest mutacja genu ITGA2B kodującego podjednostkę α IIb oraz genu ITGB3 kodującego podjednostkę β 3 kompleksu glikoprotein błony płytek krwi będącego receptorem dla fibrynogenu, fibronektyny, trombospondyny i czynnika von Willebranda (Choińska 2016).

Oba geny znajdują się na długim ramieniu chromosomu 17q21-23. Według danych z piśmiennictwa do 2012 roku opisano 150 różnych mutacji będących przyczyną TG. Są to mutacje nonsensowne, zmiany sensu, mutacje miejsc składowania eksonów, małe insercje i delecje. Wszystkie one prowadzą do efektu końcowego zaburzenia syntezy kompleksu α IIb β 3. Należy podkreślić, że rodzaj mutacji nie wpływa na ciężkość i częstość krwawień. W zależności od rodzaju defektu i ekspresji resztkowej integryny na błonie płytkowej wyróżnia się trzy typy trombastenii Glanzmanna:

- typ I: poniżej 5% resztkowej α IIb β 3 glikoproteiny,
- typ II: 5-20% α IIb β 3,
- wariant GT: defekt jakościowy α IIb β 3.

Nie ma obecnie dokładnych danych określających częstość występowania trombastenii Glanzmanna, ale przyjmuje się, że jest mniejsze niż 1/1 000 000 mieszkańców. Występowanie tej choroby jest

częstsze w społecznościach, w których dopuszczalne jest zawieranie małżeństw przez osoby spokrewnione, tj. Jordania, Iran, południowe Indie oraz Irak (Choińska 2016).

Obecnie w Polsce w oparciu o bazę chorych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie zarejestrowanych jest 17 chorych na trombastenię Glanzmanna (Choińska 2016).

Wytyczne terapeutyczne zostały przedstawione w rozdziale 4.

2.1.3. Nabyta hemofilia A

Nabyta hemofilia A (ang. *acquired haemophilia*, AH) jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez przeciwciała upośledzające funkcje czynnika krzepnięcia VIII i powodujące zmniejszenie aktywności czynnika VIII w osoczu. Przeciwciała te nazywane są krążącym antykoagulantem lub inhibitorem czynnika VIII. Nabyta hemofilia dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet (Dmoszyńska 2011).

Poliklonalne autoprzeciwciała występujące w nabytej hemofilii należą do IgG, najczęściej do podklas G i G4. Autoprzeciwciała przeciwko czynnikowi VIII wykrywa się u około 17% zdrowych ludzi. Oznacza to, iż nie wszystkie przeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi VIII są patogenne i hamują jego aktywność koagulacyjną.

Mechanizmy immunologiczne leżące u podstaw nabytej hemofilii nie zostały jak dotąd wyjaśnione.

Najczęściej hemofilia nabyta objawia się nagle ciężką skazą krwotoczną, która u 7,9-22% pacjentów może spowodować zgon w ciągu kilku tygodni (Dmoszyńska 2011, Szczeklik 2014, Narodowy Program 2005-2011).

Roczna zapadalność na nabytą hemofilię A oszacowano na około 1,5/1 mln, jednakże nie można wykluczyć, iż statystyki są znacznie zaniżone. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem i wynosi około 0,045/1 mln wśród dzieci poniżej 16 r.ż., a 14,7/1 mln u osób powyżej 85 r.ż. W grupie wiekowej 20-40 lat częściej chorują kobiety (wzrost zapadalności ściśle związany z ciążą i położeniem), natomiast w pozostałych grupach wiekowych częstość występowania choroby wśród kobiet i mężczyzn jest porównywalna (Dmoszyńska 2011).

Szybkie wykrycie i wdrożenie leczenia zwiększa szansę uzyskania remisji. Do nawrotu choroby dochodzi u około 20% pacjentów. Nawet przy optymalnym postępowaniu śmiertelność ogólna w przebiegu AH wynosi ok. 8% (Dmoszyńska 2011).

Wytyczne terapeutyczne zostały przedstawione w rozdziale 4.

2.1.4. Europejskie standardy opieki

Europejskie zasady opieki nad hemofilią

Europejskie zasady opieki nad hemofilią zostały opracowane przez interdyscyplinarną grupę roboczą w latach 2005-2007. Ustanawiają standardy świadczenia kompleksowej opieki nad hemofilią, która powinna być dostępna w każdym kraju europejskim.

Europejskie zasady opieki nad hemofilią zostały zatwierdzone przez Europejskie Konsorcjum ds. Hemofilii (EHC) i Światową Federację Hemofilii (WFH). W dniu 26 lutego 2009 r. Zasady zostały oficjalnie przedstawione przez EAHAD i EHC w Parlamencie Europejskim w Brukseli. Od tego czasu są

one stosowane w całej Europie jako ważne narzędzie do oceny poziomu opieki nad hemofilią w danym kraju i opowiadają się za ulepszeniami tam, gdzie brakuje optymalnych standardów¹.

Poniżej przedstawiono 10 zasad organizacji opieki na chorymi na hemofilię oraz podsumowanie realizacji w Polsce.

Tabela 2 10 zasad organizacji opieki nad chorymi na hemofilię oraz stan realizacji w Polsce

| Europejskie zasady organizacji opieki nad chorymi na hemofilię | Stan realizacji w Polsce |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Stworzenie centralnej organizacji realizującej opiekę nad chorymi na hemofilię. 2. Prowadzenie krajowego rejestru chorych na hemofilię. 3. Utworzenie sieci ośrodków realizujących wielospecjalistyczną i kompleksową opiekę oraz ośrodków leczenia hemofilii. 4. Równorzędna współpraca w zakresie świadczenia opieki dla chorych na hemofilię – klinicystów, przedstawicieli pacjentów, resortów odpowiedzialnych za sprawy zdrowia i kwestie socjalne oraz organizacji świadczących opiekę dla osób z hemofilią. 5. Zapewnienie dostępu do skutecznego i bezpiecznego leczenia suplementacyjnego niedoborowymi czynnikami krzepnięcia w optymalnych dawkach. 6. Dostęp do leczenia domowego. 7. Dostęp do leczenia profilaktycznego. 8. Natychmiastowy dostęp do leczenia (pomoc doraźna) w sytuacjach krytycznych – w ramach szpitalnych oddziałów ratunkowych oraz specjalistycznej opieki medycznej. 9. Dostęp do leków omijających inhibitor, do leczenia indukującego tolerancję immunologiczną oraz do terapii skutków krwawień. 10. Zapewnienie wysokiego poziomu kształcenia lekarzy oraz dalsze prowadzenie badań naukowych nad hemofilią. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Przedstawiciele lekarzy, organizacji chorych na hemofilię oraz Ministerstwa Zdrowia formalnie uczestniczą w pracach. 2. Rejestr chorych na hemofilię wciąż wymaga doskonalenia. 3. Nie działają ośrodki opieki kompleksowej dla chorych na hemofilię. 4. Współpraca istnieje, ale wiele jest jeszcze do zrobienia. 5. Poziom zużycia czynnika krzepnięcia na mieszkańca na rok wzrasta od momentu wprowadzenia Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne, ale poziom dostępności do czynników rekombinowanych wciąż pozostaje poniżej poziomu w innych krajach europejskich. 6. Nie wszyscy chorzy na hemofilię w Polsce mają dostęp do leczenia domowego, jedynie niewielka grupa chorych pediatrycznych ma dostęp do bezpośrednich dostaw czynników krzepnięcia do domu. 7. Leczenie rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia dostępne jest jedynie w ramach profilaktyki u dzieci, które nie były leczone czynnikami osoczopochodnymi w przeszłości. 8. Teoretycznie wszyscy pacjenci w sytuacjach zagrożenia życia mają dostęp do leczenia, jednak w praktyce zdarzały się na tym polu zaniedbania. 9. Wszyscy pacjenci mają dostęp do leków omijających inhibitor, do leczenia indukującego tolerancję immunologiczną oraz do terapii skutków krwawień. 10. W Polsce większość lekarzy hematologów ma dostęp do odpowiedniego kształcenia w zakresie postępowania z chorymi na hemofilię, jednak nie wszyscy lekarze pozostałych specjalności mają wystarczającą wiedzę w tym zakresie. |

Źródło: Obarska I. Hemofilia w systemach ochrony zdrowia w Polsce i na świecie. Warszawa, 22 stycznia 2019

W większości krajów Europy prowadzone są narodowe rejestry chorych na hemofilię. Do nielicznych krajów, w których brak jest takich rejestrów należą: Albania, Belgia, Dania, Finlandia, Holandia, Macedonia, Portugalia, Ukraina, Węgry, Estonia, Litwa i Łotwa. W Polsce i Bułgarii rejestry są niekompletne. Od 1991 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie prowadzony jest rejestr chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne.

Zgodnie z zapisami Narodowego Programu, dostęp do koncentratów czynników krzepnięcia dzięki omawianym programom jest nieprzerwany. Wyzwaniem natomiast pozostaje organizacja, w tym dostęp do wyspecjalizowanych ośrodków, który poza funkcjonującymi od wielu lat dwoma ośrodkami w Warszawie jest bardzo ograniczony.

Konieczność wyspecjalizowania ośrodków zapewniających optymalną opiekę dla pacjentów ze skazami krwotocznymi w Polsce jest postulowana od lat w kolejnych edycjach programu. Obecnie leczeniem tej grupy pacjentów zajmują się lekarze pracujący w różnych podmiotach leczniczych. Większość tych podmiotów zaspokaja jedynie podstawowe potrzeby pacjentów ze skazami krwotocznymi (dostęp do podstawowych testów laboratoryjnych, wstrzyknięcie koncentratu lub wydanie zamówienia na odbiór koncentratu do leczenia domowego), a w przypadku wystąpienia poważniejszych problemów zdrowotnych, jak np. konieczność przeprowadzenia operacji chirurgicznej, hospitalizacji z powodu ciężkiego krwawienia, poprowadzenia programu wywołania tolerancji immunologicznej lub

¹ Źródło internetowe: <http://eahad.org/european-principles-of-care/> (dostęp w dniu 3.02.2020 r.)

koordynacji leczenia różnych chorób współistniejących, pacjenci są kierowani do ośrodków w Warszawie oraz zaledwie kilku innych ośrodków zapewniających rzeczywistą kompleksową opiekę nad tą grupą chorych. Niejednokrotnie chorzy ci trafiają do placówek służby zdrowia, które nie mają doświadczenia w leczeniu pacjentów ze skazami krwotocznymi, co prowadzi do opóźnień w diagnostyce i terapii, np. podawania zbyt małej lub zbyt dużej ilości koncentratu czynnika krzepnięcia.

Chorzy na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne mają ograniczony dostęp do świadczeń specjalistycznych, często spotykają się z odmową wykonania nawet drobnych zabiegów inwazyjnych. Dotychczasowy sposób realizacji Programu uniemożliwił sprawowanie pełnego nadzoru nad leczeniem domowym. Taki stan rzeczy powoduje, że pacjenci mają co prawda dobry dostęp do koncentratów czynników krzepnięcia i desmopresyny, ale już nie do eksperckiej wiedzy, bez której optymalne wykorzystanie koncentratów czynników krzepnięcia dla dobra pacjentów nie jest możliwe.

2.1. Aktualny stan finansowania w Polsce

Szczegółowe informacje dotyczące sposobu finansowania w Polsce przedstawiono w rozdziale 3 oraz 4.

2.2. Statystyka oraz liczebność

Liczba pacjentów

Sumarycznie, w 2018 roku było w Polsce 5 708 pacjentów chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne. Zarówno nabyta hemofilia A, jak i trombastenia Glanzmanna są schorzeniami stosunkowo rzadkimi. Zgodnie z danymi Instytutu Hematologii w 2018 roku liczba tych chorych wynosiła odpowiednio 47 i 27 osób.

Tabela 3 Liczba chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne w Polsce wykazana w bazie danych prowadzonej przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (stan na marzec 2018 roku)

| Rodzaj skazy krwotocznej | Liczba pacjentów |
|---|------------------|
| Hemofilia A | 2253 |
| Hemofilia A powikłana inhibitorem | 148 |
| Nosicielki hemofilii A | 41 |
| Nabyta hemofilia A | 47 |
| Hemofilia B | 399 |
| Hemofilia B powikłana inhibitorem | 4 |
| Nosicielki hemofilii B | 24 |
| Choroba von Willebranda | 1978 |
| Nabyty zespół von Willebranda | 2 |
| Niedobory fibrynogenu | 116 |
| Niedobór protrombiny | 1 |
| Niedobór czynnika V | 31 |
| Niedobór czynnika VII | 309 |
| Niedobór czynnika X | 25 |
| Niedobór czynnika XI | 72 |
| Niedobór czynnika XIII | 11 |
| Złożony niedobór czynnika V i czynnika VIII | 3 |
| trombastenia Glanzmanna | 27 |
| Zespół Bernarda-Souliera | 9 |

| Rodzaj skazy krwotocznej | Liczba pacjentów |
|-------------------------------|------------------|
| Inne wrodzone trombocytopatie | 208 |
| RAZEM | 5708 |

Źródło: Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023

Z Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne korzystają w większości ludzie dorośli (tabela poniżej). Łączna liczba osób cierpiących na różnego rodzaju skazy krwotoczne w Polsce wyniosła 2 713 osób.

Tabela 4 Łączna liczba chorych, którzy w 2017 roku przynajmniej raz pobrali koncentrat czynnika krzepnięcia lub desmopresynę w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018”

| Rok | Podział wg wieku | Hemofilia A | Hemofilia B | Choroba von Willebranda | Nabyta hemofilia A | Inne skazy krwotoczne |
|------|----------------------------------|--------------|-------------|-------------------------|--------------------|-----------------------|
| 2017 | dorośli | 1243 | 193 | 437 | 44 | 181 |
| | dzieci | 297 | 54 | 200 | 0 | 64 |
| | razem dorośli i dzieci | 1540 | 247 | 637 | 44 | 245 |
| | razem wszystkie skazy krwotoczne | 2 713 | | | | |

Źródło: Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023

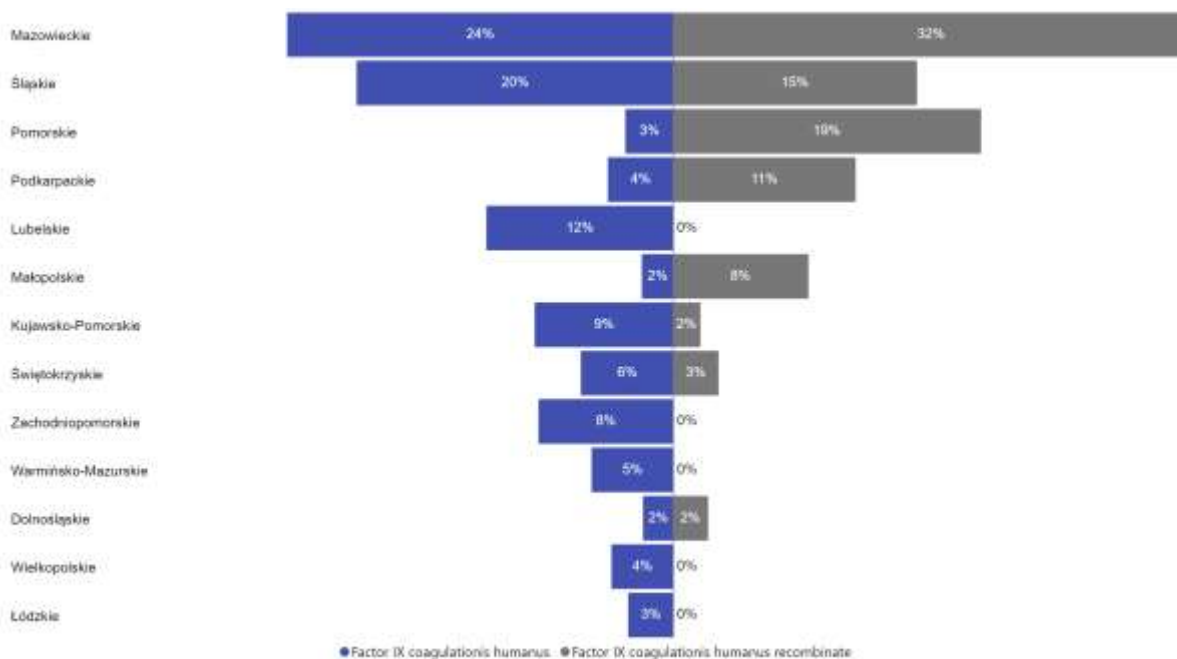
Liczba pacjentów w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” W 2018 r., leczonych osoczopochodnym lub rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia została podana poniżej. Zgodnie z przedstawionymi danymi w tabeli poniżej największy udział stosowanych leków zarówno w przypadku czynnika VIII jak i IX mają czynniki osoczopochodne.

Tabela 5 Liczba chorych, którzy otrzymują koncentrat czynnika krzepnięcia w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

| Grupa pacjentów | Liczba pacjentów |
|--|------------------|
| Pacjenci z hemofilią A leczeni czynnikiem VIII osoczopochodnym | 181 |
| Pacjenci z hemofilią A leczeni czynnikiem VIII rekombinowanym | 129 |
| Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX osoczopochodnym | 35 |
| Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX rekombinowanym | 24 |

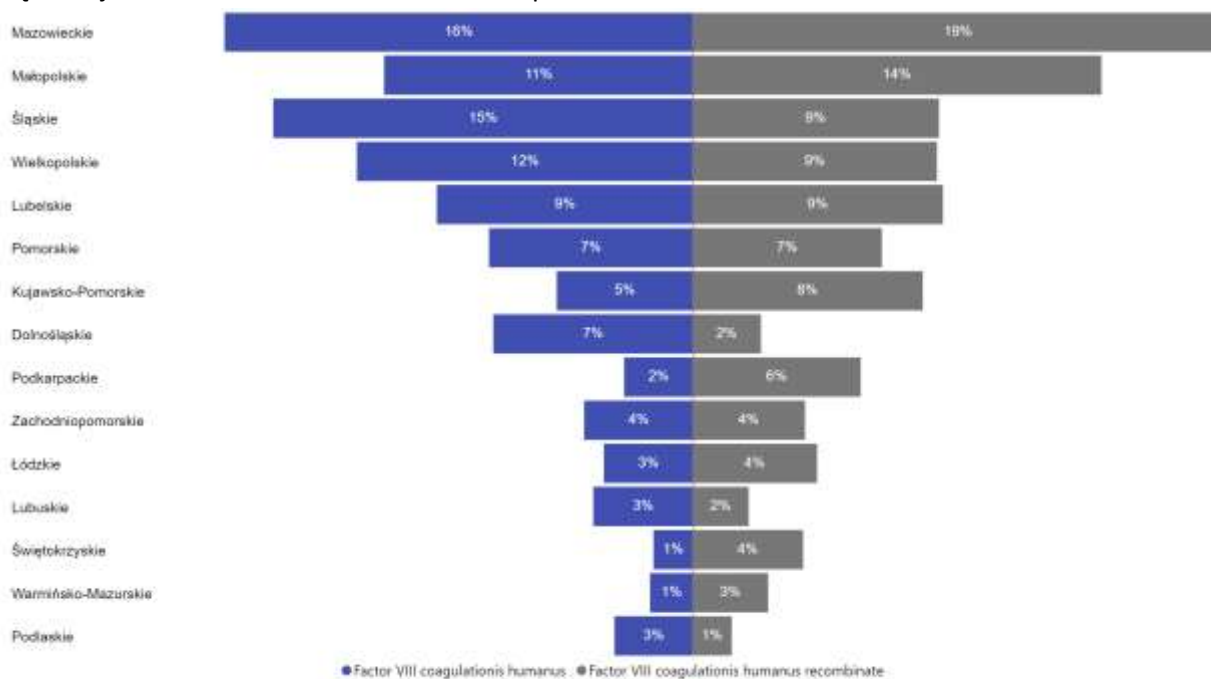
Źródło: Opracowanie własne na podstawie bazy NFZ

Na poniższych rysunkach przedstawiono udział liczby pacjentów w poszczególnych województwach w podziale na rodzaj stosowanego czynnika w 2018 r. Zgodnie z danymi NFZ, w przypadku IX czynnika krzepnięcia, najwięcej pacjentów leczonych czynnikiem rekombinowanym wystąpiło w województwie mazowieckim oraz śląskim. W województwach lubelskim, zachodniopomorskim, warmińsko-mazurskim, wielkopolskim oraz łódzkim nie stosowano w 2018 r. rekombinowanych czynników krzepnięcia. Na poniższym rysunku przedstawiono szczegółowe informacje.



Rysunek 1 Stosowanie czynnika IX rekombinowanego vs osoczopochodnego w poszczególnych województwach
 Źródło: Opracowanie własne na podstawie bazy NFZ

W przypadku czynnika VIII największą liczbę pacjentów stosujących czynnik rekombinowany obserwuje się w województwie mazowieckim oraz małopolskim.



Rysunek 2 Stosowanie czynnika VIII rekombinowanego vs osoczopochodnego w poszczególnych województwach
 Źródło: Opracowanie własne na podstawie bazy NFZ

Zużycie czynnika

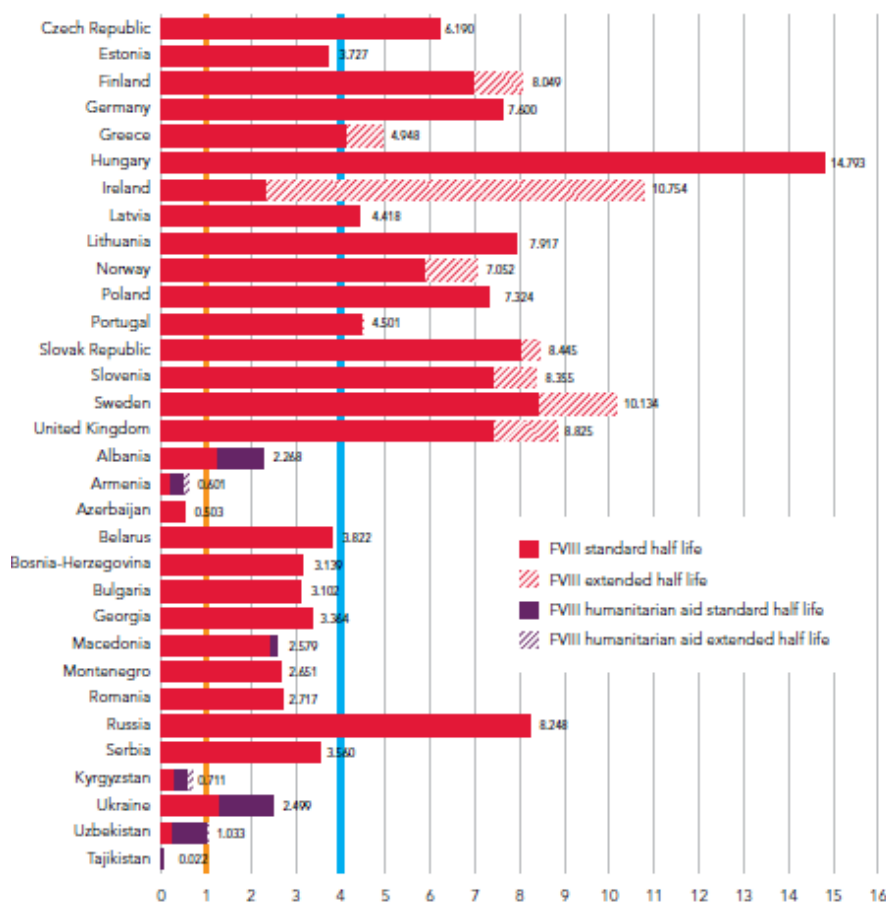
W 2018 roku w Polsce wykorzystano w sumie 278 143 750 j.m. czynnika VIII. Średnie zużycie czynnika VIII na 1 mieszkańca Polski w 2018 roku wynosiło 7,324 j.m. 95% całkowitej ilości wykorzystanego czynnika VIII uzyskano z osocza. Pozostałą ilość stanowiły czynniki otrzymane metodą rekombinacji genetycznej. Zużycie czynnika IX na 1 mieszkańca Polski w 2018 roku wynosiło 1,008 j.m. 93% stanowiły czynniki uzyskane z osocza, a pozostałe 7% otrzymane metodą rekombinacji genetycznej (WFH 2019).

Zgodnie z europejskim standardem opieki nad chorymi na hemofilię miernikiem dostępności do właściwego leczenia u chorych na hemofilię A jest poziom zużycia czynnika VIII na mieszkańca na rok.

Przyjmuje się, że zużycie na poziomie:

- 1 j.m. pozwala przeżyć,
- 1-3 j.m. pozwala na funkcjonalną niezależność,
- 3-5 j.m. gwarantuje profilaktykę artropatii,
- 5-7 j.m. pozwala na zachowanie pełnej aktywności życiowej (Obarska 2019).

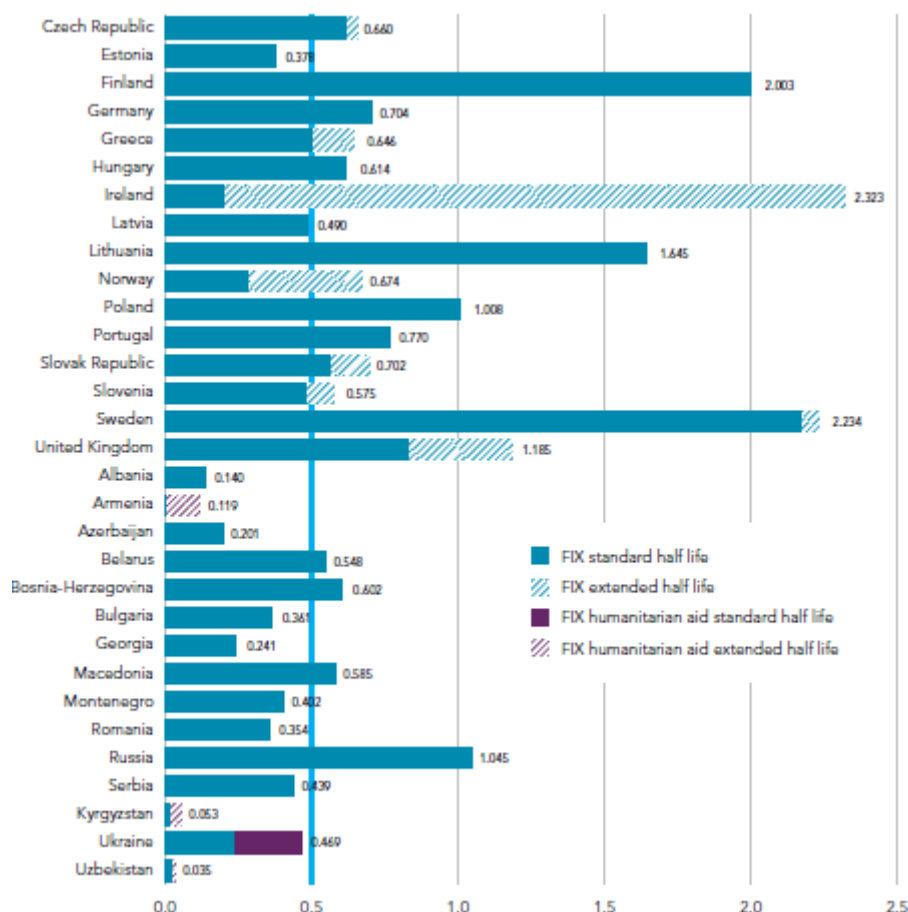
Poniżej przedstawiono dane dotyczące zużycia czynnika VIII w poszczególnych krajach, w tym czynników o przedłużonym jak i konwencjonalnym działaniu. Europejska Dyrekcja ds. Jakości Środków Leczniczych (ang. *European Directorate for the Quality of Medicines*) rekomenduje minimalne zużycie czynnika VIII oraz IX na poziomie odpowiednio: 4IU oraz 0.5 IU per capita. W 2018 roku najwyższe średnie zużycie czynnika VIII (IU/capita) w Europie miało miejsce na Węgrzech (14.793 IU/capita), w Polsce natomiast średnie zużycie kształtowało się na poziomie 7.324 IU/capita (wykres poniżej).



Rysunek 3. Średnie zużycie czynnika VIII (IU/capita) w Europie, w 2018 roku (WFH 2019).

W nawiązaniu do czynnika IX, w 2018 roku najwyższe średnie zużycie (IU/capita) w Europie miało miejsce w Irlandii (2.323 IU/capita), w Polsce natomiast średnie zużycie kształtowało się na poziomie 1.008 IU/capita (wykres poniżej).

Irlandia zdecydowanie przoduje jeżeli chodzi o zużycie czynników krzepnięcia VIII i IX o przedłużonym działaniu (ang. *extended half-life*). Czynniki o przedłużonym działaniu stanowią tam zdecydowaną większość. Zgodnie z danymi Annual Global Survey 2018, w Polsce wykorzystanie tych czynników jest minimalne, co widać na powyższych wykresach (WFH 2019).

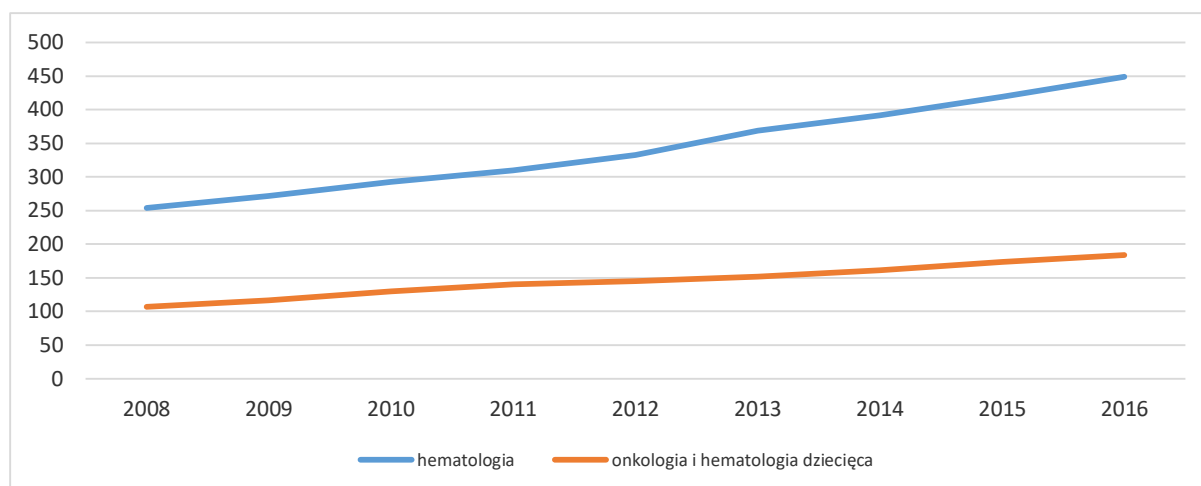


Rysunek 4. Średnie zużycie czynnika IX (IU/capita) w Europie, w 2018 roku (WFH 2019).

Dane dotyczące liczby zużytych czynników oraz pacjentów w zakresie nabytej hemofilii A oraz trombastenii Glanzmanna, przedstawiono w rozdziale 4.

Świadczeniodawcy oraz realizacja

W 2018 roku program lekowy realizowało maksymalnie 15 świadczeniodawców. Zgodnie z danymi NFZ największy udział w realizacji programu mają leki osoczipochodne. W przypadku wartości zrealizowanych świadczeń, stosunek leków rekombinowanych vs osoczipochodnych w przypadku czynnika IX wynosi 50% do 50% co oznacza, że pomimo niskiej realizacji leki rekombinowane są znacznie droższe w stosunku do leków osoczipochodnych. Analogiczna sytuacja występuje w przypadku czynnika VIII. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje.



Rysunek 6. Liczba lekarzy wg dziedziny specjalizacji zarejestrowanych w okręgowych rejestrach lekarzy.

Źródło: Centralny Rejestr Lekarzy Rzeczypospolitej Polskiej prowadzony przez Naczelną Izbę Lekarską.

2.3.Stan finansowania w innych krajach

Tabela 7 Polska – metryczka

| | |
|---------------------------------|----------|
| Polska | |
| Waluta | PLN |
| PKB per capita (USD) | 13 649,8 |
| PKB per capita PPP (USD) | 28 948,3 |
| CPL | 54 |
| CPL/CPL PL | 1 |

W celu porównania sposobu i poziomu finansowania taryfikowanych świadczeń z ich odpowiednikami w innych krajach, odnaleziono i zestawiono informacje o wycenach świadczeń w Polsce i za granicą.

W pierwszej kolejności poszukiwano informacji o innych krajach europejskich, zwłaszcza o zbliżonym do Polski PKB *per capita*, jeśli takie informacje były dostępne. W celu odnalezienia informacji przeszukiwano strony internetowe podmiotów zajmujących się oceną technologii medycznych oraz taryfikacją świadczeń. W poniższej analizie wykorzystano informacje dotyczące PKB w poszczególnych krajach według danych publikowanych przez OECD (stan na listopad 2018 roku).

Odnalezione informacje zestawiono w poniższych tabelach. Koszty i ceny podane w innych walutach zostały przeliczone na PLN, zgodnie z aktualnymi kursami walut, opublikowanymi na stronie internetowej Narodowego Banku Polskiego.

Dodatkowo w analizie zostały przedstawione informacje dotyczące parytetu siły nabywczej (ang. *Purchasing Power Parities* - PPP)². PPP służy do przeliczania walut w taki sposób, by wyeliminować różnice w poziomie cen pomiędzy krajami oraz pozwala ustalić rzeczywistą siłę nabywczą danej waluty. Różni się od kursu walutowego, może być od niego wyższy lub niższy. Głównymi przyczynami zróżnicowania kursu walutowego i wartości waluty według parytetu siły nabywczej są:

różnice cen towarów i usług w porównywanych krajach, wyrażające różnice kosztów poszczególnych czynników wytwórczych, w tym kosztów pracy,

polityka kursu walutowego w porównywanych krajach (celowe zawyżanie lub zaniżanie kursu),

różnice kosztu dóbr publicznych i zakresu korzystania z nich (Błaszczński, 1994).

² Źródło: <https://stats.oecd.org/index.aspx?queryid=60702>, data dostępu: 13.11.2018 r.

Parytety PPP są średnimi ważonymi relacji cen, ustalonymi dla krajów OECD. W bazie danych OECD te relacje cenowe są przekształcane w taki sposób, by wyrażały siłę nabywczą poszczególnych krajów, tj. aby dana suma pieniędzy w dolarach USA po zamianie na różne waluty w jednostkach parytetu siły nabywczej tworzyła ten sam koszyk dóbr i usług. W poniższej analizie wykorzystano parytet PPP według danych publikowanych przez OECD (stan na listopad 2018 roku)³.

W literaturze przedmiotu parytet siły nabywczej (PPP) może być definiowany przy pomocy kilku wskaźników. Dla celów porównawczych wykorzystano wskaźnik CPL (ang. *Comparative Price Levels*) - względny poziom cen. Wskaźnik ten (CPL) wyraża siłę nabywczą danego kraju w odniesieniu do średniej dla krajów OECD (OECD=100). W poniższej analizie wykorzystano wskaźnik CPL według danych publikowanych przez OECD (stan na listopad 2018 roku).⁴

Należy zaznaczyć, że wnioskowanie na podstawie odnalezionych taryf wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Klasyfikacja grup pacjentów oraz sposoby płatności różnią się pomiędzy krajami. Podobnie liczba, cechy pacjentów, czas hospitalizacji oraz rodzaj leczenia, które są uwzględnione przez klasyfikację DRG może być zróżnicowany pomiędzy krajami. Kolejnym istotnym ograniczeniem jest to, że przytoczone informacje dotyczą głównie leczenia stacjonarnego.

Z uwagi na powyższe, a także na trudności w dotarciu do dokładnych informacji o ujętych w taryfie kosztach, niemożliwe jest jednoznaczne porównanie refundacji analizowanych procedur w Polsce i za granicą.

2.3.1. Węgry

Tabela 8 Węgry – metryczka

| Węgry | |
|--------------------------|----------|
| Waluta | 100 HUF |
| Kurs PLN (13.11.2018) | 1,3326 |
| PKB per capita (USD) | 14 278,9 |
| PKB per capita PPP (USD) | 28 214,6 |
| CPL | 57 |
| CPL/CPL PL | 1,05 |

Węgierska służba zdrowia jest finansowana głównie z obowiązkowego narodowego ubezpieczenia zdrowotnego. Świadczenia zdrowotne są dostarczone przeważnie przez publicznych usługodawców, których organami założycielskimi są z reguły samorządy lokalne. Świadczeniodawcy podpisują kontrakty z Narodową Kasą Ubezpieczenia Zdrowotnego. Od

1990 r. podstawowa opieka zdrowotna, polikliniki i szpitale stały się własnością samorządu terytorialnego. W ten sposób samorządy lokalne stały się głównymi dostarczycielami opieki zdrowotnej w węgierskim systemie ochrony zdrowia. System DRG (GYO GYINFOR) został wprowadzony na Węgrzech w 1993 r. na bazie systemu AP-DRG. Było to poprzedzone sześciolatnim projektem pilotażowym, mającym na celu zebranie danych o kosztach leczenia szpitalnego. Obecna wersja nosi nazwę HDG 5.0 i weszła w życie 1 lutego 2004 r. Wielokrotnie zmieniane rozporządzenie ministra zdrowia opisuje strukturę funkcjonującego systemu HDG, wprowadzając pewne parametry decydujące o wysokości i rodzaju finansowania poszczególnych świadczeń.

Na Węgrzech w 2013 roku 8,0% krajowego produktu brutto zostało przeznaczone na opiekę zdrowotną. Całkowite wydatki na zdrowie na mieszkańca Węgier w 2013 roku wyniosły 1 839 \$.

W 2014 populacja chorych z zaburzeniami krzepnięcia w tym kraju liczyła 2 945 osób. Stanowili oni 0,03% wszystkich mieszkańców Węgier. W omawianej populacji u 1 071 osób rozpoznano hemofilię (u

³ Źródło: <https://stats.oecd.org/index.aspx?queryid=60702>, data dostępu: 13.11.2018 r.

⁴ Źródło: <http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=CPL> data dostępu: 13.11.2018 r.

79% – hemofilię A, a u 21% – hemofilię B), u 1 423 osób chorobę von Willebranda, a u 451 inną skazę krwotoczną. W 2014 roku u 49 chorych na hemofilię A i u 1 chorego na hemofilię B stwierdzono obecność inhibitorów czynników niedoborowych.

W 2014 roku na Węgrzech wykorzystano w sumie 83 500 000 j.m. czynnika VIII. Średnie użycie czynnika VIII na 1 mieszkańca Węgier w 2014 roku wynosiło 8,42 j.m. 43% całkowitej ilości wykorzystanego czynnika VIII uzyskano metodą rekombinacji genetycznej. Pozostałą ilość otrzymano z osocza. Zużycie czynnika IX na 1 mieszkańca Węgier w 2014 roku wyniosło 0,66 j.m. W 100% przypadków podano koncentrat czynnika pochodzenia osoczowego.

Leczenie hemofilii, zarówno w zakresie opieki zdrowotnej, jak i kosztu koncentratów czynników krzepnięcia, na Węgrzech jest finansowane przez Narodowy Fundusz Ubezpieczeń Społecznych. Narodowy Fundusz Ubezpieczeń Społecznych raz w roku dokonuje zakupu leków na drodze zamówień publicznych. W komisji przetargowej obecny jest, jako obserwator, przedstawiciel Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię. Na Węgrzech, w interesie chorych na hemofilię działa Węgierskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię (*Magyar Hemofília Egyesület*). Ważną rolę w leczeniu hemofilii na Węgrzech odgrywa Ministerstwo Zdrowia, z inicjatywy którego wprowadzono w 2009 roku protokół leczenia hemofilii. Oficjalnie na Węgrzech nie jest prowadzony krajowy rejestr chorych na hemofilię, jednak lekarze prowadzą ewidencję chorych ze skazami krwotocznymi. Opieka nad chorymi na hemofilię w opisywanym systemie, jest realizowana przez sieć regionalnych ośrodków leczenia hemofilii. Sieć tę nadzoruje Państwowa Stacja Krwiodawstwa. Leczeniem hemofilii zajmuje się 19 ośrodków (tylko jeden – certyfikowany), żaden nie ma statusu ośrodka opieki kompleksowej.

Leczenie domowe dostępne jest od 1998 roku i w 2012 roku 51-75% chorych otrzymywało koncentraty czynników krzepnięcia w warunkach domowych. Koncentraty nie są dostarczane do domu chorego.

W 2014 roku 90% dzieci i 55% dorosłych z ciężką postacią hemofilii miało dostęp do profilaktyki. Wszyscy chorzy z wykrytymi inhibitorami niedoborowych czynników, mają dostęp do leczenia indukującego tolerancję immunologiczną (Zawilska i Krupa, 2016, str. 109).

W poniższej tabeli została przedstawiona wycena przykładowej szpitalnej grupy 16M (kod HBC 7470), w ramach której podawany jest czynnik VIII i/lub czynnik IX.

Tabela 9 Wycena świadczeń obejmujących leczenie hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych na Węgrzech

| Grupa Główna | Kod HBC | Liczba dni - dolna granica | Liczba dni - górna granica | Liczba dni - normatywna | Grupa HBC wartość bezwzględna [HUF] | Grupa HBC wartość bezwzględna [PLN] | Nazwa grupy HBCs | Nazwa grupy HBCs (inna) |
|--------------|---------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--|
| 16M | 7470 | 3 | 20 | 6 | 11 3627 | 1 514 | Hemofilia (czynnika VIII, IX) | Skaza krwotoczna (brak lub niedobór czynnika krzepnięcia VIII, IX) |

Kurs: 100 HUF = 1,3326 PLN (na 13.11.2018)

2.3.2. Słowenia

Tabela 10 Słowenia – metryczka

| Słowenia | |
|--------------------------|----------|
| Waluta | EUR |
| Kurs PLN (13.11.2018) | 4,2994 |
| PKB per capita (USD) | 23 609,4 |
| PKB per capita PPP (USD) | 34 886,1 |
| CPL | 77 |
| CPL/CPL PL | 1,43 |

W Słowenii w 2013 roku 9,2% krajowego produktu brutto zostało przeznaczone na opiekę zdrowotną. Całkowite wydatki na zdrowie na mieszkańca Słowenii w 2013 roku wyniosły 2 595 \$.

W Słowenii, w 2014 roku populacja chorych z rozpoznaną skazą krwotoczną liczyła 512 osób. Stanowili oni 0,03% wszystkich mieszkańców tego kraju. W omawianej populacji u 210 osób rozpoznano hemofilię (u 89% – hemofilię A i u 11% – hemofilię B), u 180 – chorobę von Willebranda, a u pozostałych 122 chorych – inną skazę krwotoczną. W 2014 roku zarejestrowano 2 chorych na hemofilię A, u których stwierdzono obecność inhibitorów niedoborowego czynnika. Nie ma takich osób wśród chorych na hemofilię B. W 2014 roku w Słowenii wykorzystano w sumie 17 107 250 j.m. czynnika VIII. Średnie zużycie czynnika VIII na 1 mieszkańca Słowenii w 2014 roku wynosiło 8,60 j.m. 71% całkowitej ilości wykorzystanego czynnika VIII uzyskano metodą rekombinacji genetycznej. Pozostałą ilość otrzymano z osocza.

Średnie zużycie czynnika IX na 1 mieszkańca Słowenii w 2014 roku wyniosło 0,46 j.m. 23% chorych przyjmowało czynnik IX uzyskiwany metodą rekombinacji. Pozostali chorzy otrzymali koncentraty czynników pochodzenia osoczowego.

Leczenie chorych na hemofilię pokrywa obowiązkowe ubezpieczenie zdrowotne, które jest udzielane przez Instytut Ubezpieczeń Zdrowotnych Słowenii. Zakup koncentratów odbywa się na drodze procesu przetargowego. W Słowenii opieka nad chorymi na hemofilię jest realizowana w oparciu o skoordynowaną działalność Krajowego Centrum Leczenia Hemofilii oraz Słoweńskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię (*Drustvo Hemofilikov Slovenije*). Krajowe Centrum koordynuje zaopatrzenie dla osób chorych na hemofilię w całym kraju.

Od 1967 roku (a od roku 1998 roku – w wersji elektronicznej) prowadzi Krajowy Rejestr Chorych na Hemofilię i zapewnia kompleksową ewidencję wszystkich terapii zastępczych w kraju: w szpitalach, klinikach i stosowanych w ramach terapii domowych.

W Słowenii kompleksowa opieka nad chorymi na hemofilię jest realizowana w ramach jednego Krajowego Centrum Leczenia Hemofilii, który jest certyfikowanym ośrodkiem leczenia hemofilii. Pod nadzorem Krajowego Centrum realizowana jest opieka nad chorymi na hemofilię w lokalnych ośrodkach opieki zdrowotnej i regionalnych szpitalach, gdzie pracują odpowiednio przeszkoleni lekarze i pielęgniarki.

W 1986 roku wdrożono możliwość leczenia domowego. W 2012 roku w Słowenii 10-50% chorych na hemofilię prowadziło leczenie w warunkach domowych.

W 2014 roku 89% dzieci i 86% dorosłych miało dostęp do profilaktyki. 76-100% chorych z hemofilią, u których stwierdzono obecność inhibitorów niedoborowych czynników, ma szansę na leczenie indukujące immunotolerancję (Zawilska i Krupa, 2016, str. 105).

2.3.3. Szwajcaria

Tabela 11 Szwajcaria – metryczka

| Szwajcaria | |
|--------------------------|----------|
| Waluta | CHF |
| Kurs PLN (13.11.2018) | 3,7862 |
| PKB per capita (USD) | 80 341,7 |
| PKB per capita PPP (USD) | 64 834,8 |
| CPL | 141 |
| CPL/CPL PL | 2,61 |

W Szwajcarii w 2013 roku 11,5% krajowego produktu brutto przeznaczone zostało na opiekę zdrowotną. Całkowite wydatki na zdrowie na mieszkańca Szwajcarii w 2013 roku wyniosły 6 187 \$.

W Szwajcarii w 2012 roku populacja chorych z rozpoznaną skazą krwotoczną liczyła 926 osób. Stanowili oni 0,01% wszystkich mieszkańców tego kraju. W omawianej

populacji u 701 osób rozpoznano hemofilię (u 84% – hemofilię A, a u 16% – hemofilię B), u 137 – chorobę von Willebranda, a u pozostałych 88 chorych – inną skazę krwotoczną. U 8 chorych na hemofilię A i u 1 chorego na hemofilię B, wykryto inhibitory niedoborowych czynników.

W 2012 roku w Szwajcarii wykorzystano w sumie 36 942 750 j.m. czynnika VIII. Średnie zużycie czynnika VIII na 1 mieszkańca Szwajcarii w 2012 roku wynosiło 4,66 j.m. 81% całkowitej ilości wykorzystanego czynnika VIII uzyskano metodą rekombinacji genetycznej, natomiast pozostałe 19% otrzymano z osocza. Zużycie czynnika IX na 1 mieszkańca Szwajcarii w 2012 roku wynosiło 0,66 j.m. 84% otrzymano z osocza natomiast pozostałe 16% uzyskano metodą rekombinacji genetycznej.

Od 2000 roku, Komitet Medyczny Szwajcarskiego Towarzystwa Chorych na Hemofilię, prowadzi Rejestr Chorych na Hemofilię. Opieka nad chorymi na hemofilię jest realizowana w 11 (7 – certyfikowanych) ośrodkach. 76-100% chorych, u których stwierdzono obecność inhibitorów czynników niedoborowych ma dostęp do leczenia indukującego immunotolerancję.

W poniższej tabeli zostały zestawione szwajcarskie ceny czynników krzepnięcia. Ceny różnią się w zależności od liczby jednostek U.

Tabela 12 Wycena świadczeń obejmujących leczenie hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych w Szwajcarii

| CHOP/ATC-Code | Nazwa | Ograniczenia rozliczeniowe | Kwota [CHF] | Kwota [PLN] |
|---------------|---|----------------------------|-------------|-------------|
| B02BD01 | Kompleks protrombinowy (czynniki krzepnięcia II, VII, IX i X iw kombinacji) | 3500 U do 4500 U | 1377,6 | 5 216 |
| B02BD01 | Kompleks protrombinowy (czynniki krzepnięcia II, VII, IX i X iw kombinacji) | 30500 U i więcej | 11365,2 | 43 031 |
| B02BD02 | czynnik krzepnięcia VIII, plazmatyczny | 1500 U do 5000 U | 2820,35 | 10 678 |
| B02BD02 | czynnik krzepnięcia VIII, plazmatyczny | 90000 U i więcej | 80271,5 | 303 924 |
| B02BD04 | czynnik krzepnięcia IX, plazmatyczny | 1500 U do 5000 U | 2465,8 | 9 336 |
| B02BD04 | czynnik krzepnięcia IX, plazmatyczny | 130000 U i więcej | 100527,75 | 380 618 |
| B02BD05 | czynnik krzepnięcia VII, plazmatyczny | 2000 U do 5000 U | 2665,7 | 10 093 |
| B02BD05 | czynnik krzepnięcia VII, plazmatyczny | 60000 U i więcej | 47602,1 | 180 231 |
| B02BD06 | Von-Willebrand-czynnik und czynnik VIII w kombinacji | 1000 U do 1500 U | 1112,5 | 4 212 |
| B02BD06 | Von-Willebrand-czynnik und czynnik VIII w kombinacji | 60000 U i więcej | 55625 | 210 607 |

Kurs: 1CHF = 3,7862 PLN (kurs 13.11.2018)

2.3.4. Anglia

Tabela 13 Anglia – metryczka

| Anglia | |
|--------------------------|----------|
| Waluta | GBP |
| Kurs PLN (13.11.2018) | 4,9325 |
| PKB per capita (USD) | 39 842,9 |
| PKB per capita PPP (USD) | 43 402,3 |
| CPL | 104 |
| CPL/CPL PL | 1,93 |

Taryfy zależą od średnich kosztów świadczenia w kraju (wszyscy świadczeniodawcy są zobowiązani raportować wysokość poniesionych kosztów), po uwzględnieniu zmiany kosztów wynikającej z takich czynników jak pojawienie się lub zmiana technologii w czasie oraz m.in. różnice w kosztach pomiędzy poszczególnymi obszarami

kraju.

W Anglii wizyta u hematologa w warunkach ambulatoryjnych kosztuje od 538 zł (wizyta kontrolna) do 2 136 zł (wizyta początkowa) (tabela poniżej).

Tabela 14 Taryfy świadczeń hematologicznych 2018/2019 w opiece ambulatoryjnej w Anglii

| | Paediatric Clinical Haematology | | Clinical Haematology | |
|---|---------------------------------|------|----------------------|------|
| | £ | PLN | £ | PLN |
| WF01B First Attendance - Single Professional | 433 | 2136 | 244 | 1204 |
| "WF02B First Attendance - Multi Professional" | 433 | 2136 | 388 | 1914 |
| "WF01A Follow Up Attendance - Single Professional" | 203 | 1001 | 109 | 538 |
| "WF02A Follow Up Attendance - Multi Professional" | 203 | 1001 | 171 | 843 |

Kurs: 1£ = 4,9325 PLN (kurs 13.11.2018)

Podsumowanie

Informacje dotyczące wyceny przedmiotowego świadczenia odnaleziono dla następujących krajów: Anglii, Szwajcarii i Węgier.

Należy zaznaczyć, że wnioskowanie na podstawie odnalezionych wycen wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Na przykład przytoczone powyżej, obowiązujące na Węgrzech i w Szwajcarii taryfy zagraniczne dotyczą tylko leczenia szpitalnego, co stanowi pewne ograniczenie przedstawionych analiz.

Ze względu na różnice w systemach ubezpieczeń zdrowotnych oraz w konstrukcji systemów zdrowotnych w omawianych krajach, niemożliwe jest przedstawienie ostatecznych kosztów analizowanych procedur. Jeżeli nie zaznaczono inaczej, w zestawieniu ujęto koszty finansowania świadczeń podobnych lub tożsamy z polskimi, bez uwzględnienia dodatkowych innych opłat, np. ponoszonych przez pacjenta, czy też naliczanych przez przychodnie na podstawie obowiązujących w danym kraju przepisów prawa.

Koszt świadczeń obejmujących leczenie hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych za granicą jest zróżnicowany. Wyceny świadczeń obejmujących leczenie hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15 Zestawienie wycen świadczeń obejmujących leczenie hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych w innych krajach

| Kraj | Wycena [PLN] | Uwagi |
|------------|---------------|---|
| Węgry | 1 589 | Grupa szpitalna zachowawcza. Brak informacji czy podane wartości zawierają wszystkie koszty świadczenia |
| Szwajcaria | 4 212–380 618 | koszty podania czynnika krzepnięcia |
| Anglia | 538–2 136 | koszty porad lekarskich |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie odnalezionych danych

3. Ocena modelu finansowania czynników koncentratów krzepnięcia VIII oraz IX

Profilaktyka jest najbardziej efektywną metodą leczenia, która w hemofilii zapobiega krwawieniom i postępującemu uszkodzeniu stawów. W wielu krajach leczenie profilaktyczne jest prowadzone już od kilkudziesięciu lat. W Polsce dzieci mają możliwość leczenia profilaktycznego od 2008 r., a dorośli – w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne – od 2014 r. Szacuje się, że dostęp do leczenia w warunkach domowych ma 76-100% chorych. Na profilaktyczne stosowanie czynników krzepnięcia mają szansę wszystkie dzieci chore na ciężką postać hemofilii do 18 r.ż. oraz 26-50% chorych dorosłych. Dostęp do leczenia indukującego immunotolerancję ma 76-100% chorych.

Terapia substytucyjna dzieci finansowana jest w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Program umożliwia dostęp do pierwotnej profilaktyki krwawień u dzieci chorych na ciężką postać hemofilii A i B oraz do wtórnej profilaktyki krwawień u dzieci chorych na hemofilię A lub B po wystąpieniu wylewów do stawów. Ponadto program pokrywa leczenie indukujące tolerancję immunologiczną u wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowo powstałym krążącym inhibitorem. Warto również dodać, że w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” czynniki krzepnięcia podawane są w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej u dzieci, natomiast w ramach Ministerialnego Programu leczenie czynnikami krzepnięcia obejmuje zabiegi i krwawienia dla populacji dziecięcej oraz leczenie i profilaktykę dla populacji dorosłych.

Kwalifikacji 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. W ramach programu organizowany jest bezpłatny dla pacjentów system dostaw domowych koncentratów czynników krzepnięcia wraz z niezbędnym dodatkowym sprzętem jednorazowym oraz środkami dezynfekującymi (Zawilska 2016).

Zakup czynników krzepnięcia odbywa się na podstawie przetargów centralnych. Zgodnie z zapisami *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne*, koncentraty czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci kupowane są za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, we wspólnych postępowaniach o udzielenie zamówień publicznych przez Narodowe Centrum Krwi oraz jednostkę koordynującą program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Celem wspólnych przetargów jest koordynacja metod zakupu produktów leczniczych w obydwu programach, przede wszystkim zakup tych samych produktów leczniczych dla dzieci w obydwu programach, a także z uwzględnieniem możliwości zapewnienia takich samych usług towarzyszących.

Zgodnie z zapisami Narodowego Programu zakupy w ramach przetargów powodują, że ostateczna cena zakupionych produktów leczniczych jest najbardziej konkurencyjna na rynku. Potwierdza to również opinia Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię „*Obecny model leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych stanowi spójny i dobrze działający system zgodny ze światowymi zaleceniami. Zapewnia on dobry dostęp do leczenia na terenie całego kraju w każdej placówce służby zdrowia. Obecny system doskonale wpisuje się w specyfikę leczenia tych chorób, które charakteryzują się nagłymi krwawieniami i dużą zmiennością zapotrzebowania na leki*”.

W analizie przetargów, należy mieć również na uwadze czynniki krzepnięcia o przedłużonym działaniu. Zgodnie z analizami wnioskodawców dotyczących koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz opiniami ekspertów klinicznych przedłużony czas działania jest istotny z uwagi na możliwość rzadszego podawania koncentratów w stosunku do dotychczas stosowanych preparatów, co zmniejsza liczbę iniekcji wśród pacjentów: „*Przedłużony czas działania preparatu jest istotny ze względu na możliwość uzyskania podobnego efektu zapobiegania krwawieniom przy rzadszym podawaniu koncentratu w stosunku do dotychczas stosowanych preparatów czynnika. Możliwość rzadszego podawania zmniejszyłaby liczbę zakładanych żylnych cewników centralnych*”.

Obecnie w Polsce, dostęp do koncentratów czynników krzepnięcia (VIII oraz IX) o przedłużonym działaniu jest ograniczony, mimo uzyskanej rejestracji i decyzji refundacyjnej do Programu Lekowego. Wynika to głównie z faktu, że ich cena jednostkowa jest znacznie wyższa, a kryteria przetargowe (ocena w głównej mierze ceny jednostkowej czynnika) powodują, że leki te nie uzyskują najwyższej liczby punktów.

W związku z powyższym, w celu właściwej oceny kosztu czynników o przedłużonym działaniu względem dotychczas stosowanych preparatów, zasadnym, z uwagi na różną częstotliwość podawania czynników, wydaje się przede wszystkim porównywanie kosztu miesięcznego terapii zamiast porównywania samej ceny jednostkowej. Należy mieć przy tym na uwadze, że w przypadku zakupu czynnika na zabiegi i krwawienia (program MZ), istotna jest cena 1 jednostki międzynarodowej, ponieważ dla zahamowania krwawienia (MZ), czas działania leku nie ma znaczenia. W sytuacji gdy czynnik finansowany jest przez różnych płatników, przy wspólnych zakupach powstaje rozbieżność celów między płatnikami. Po stronie NFZ istotny jest koszt terapii, a po stronie MZ istotna jest najniższa cena jednostkowa.

W ostatnim czasie jednak pojawiły się przetargi centralne, w których jednym z kryterium udzielenia zamówienia był m.in. koszt terapii.

Na platformie zakładu zamówień publicznych przy Ministrze Zdrowia odnotowano przetarg centralny (stan na dzień 21.01.2010) dotyczący Koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji wraz z dostawą do Centrów Leczenia Hemofilii oraz do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, w którym jednym z kryteriów stanowi *Koszt całkowity 28-dniowego leczenia 1 kg masy ciała pacjenta*.

Powyższy przetarg dotyczył dostawy koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji dla obydwu programów i w niniejszym raporcie będzie stanowił odniesienie do poniższych analiz. Zgodnie z przetargiem, poza czynnikiem wnioskodawca ma obowiązek dostarczyć m.in. zestawy do infuzji do portów naczyniowych dla określonej liczby pacjentów, zorganizować dostawę do domu dla wskazanej liczby pacjentów, zutilizować sprzęt jednorazowego użytku oraz zapewnić kontrolę zużycia leków poprzez dziennik elektroniczny, a także wziąć odpowiedzialność za dostarczenie i leczenie nowopowstałego inhibitora. W związku z tym, ostateczna cena zaproponowana przez wnioskodawcę obejmuje również inne elementy leczenia.

Biorąc pod uwagę, że w programie lekowym wnioskodawca ponosi pełny koszt leczenia powikłań nowopowstałego krążącego inhibitora czynnika krzepnięcia, a więc zobowiązany jest do stosowania tego samego leku na każdym etapie terapii pacjenta.

Kryteria udzielenia zamówienia określone w poniższym przetargu to:

- koszt całkowity 28-dniowego leczenia 1 kg masy ciała pacjenta o wadze punktowej 30,

- pokrycie kosztu wykonania analizy farmakokinetycznej u każdego pacjenta dla produktu oferowanego przez wykonawcę o wadze punktowej 10,
- oraz cena jednostkowa o wadze punktowej 60.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 16 Krótki opis warunków zamówienia

| | |
|--|---|
| Krótki opis | Przedmiot zamówienia obejmuje dostawę koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji (dalej „czynnik krzepnięcia”) w ramach programów: polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” zwany w dalszej treści „programem MZ” oraz programu lekowego NFZ pn. „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” zwany w dalszej treści „programem NFZ”, a także dostawę zestawów do infuzji do portów naczyniowych dla określonej liczby pacjentów, organizację dostaw do domu dla wskazanej liczby pacjentów, użycie sprzętu jednorazowego użytku oraz kontrolę zużycia leków. Zakup wspólny ma na celu zapewnienie zgodności stosowanych leków w obydwu ww. programach. |
| Miejsce świadczenia usług | <ul style="list-style-type: none"> • W ramach programu NFZ: domy pacjentów oraz CLH pod opieką których są pacjenci. • W ramach programu MZ: pacjenci, RCKiK lub inne podmioty wskazane przez Narodowe Centrum Krwi lub inny podmiot uprawniony. |
| Kryterium udzielenia zamówienia | <p>Kryteria określone poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kryterium jakości - Nazwa: Koszt całkowity 28-dniowego leczenia 1 kg masy ciała pacjenta / Waga: 30 • Kryterium jakości - Nazwa: Pokrycie kosztu wykonania analizy farmakokinetycznej u każdego pacjenta dla produktu oferowanego przez Wykonawcę / Waga: 10 • Cena - Waga: 60 |

Źródło: Opracowanie na podstawie opisu zamówienia na stronie

<https://zpprzyzmz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyzmz/demand/notice/public/9529/details>

W postępowaniu wzięło udział dwóch wnioskodawców dla koncentratów czynników krzepnięcia: firma Swedish Orphan Biovitrum z produktem leczniczym ELOCTA® – czynnik krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz SHIRE POLSKA Sp. z o.o. z produktem leczniczym ADVATE - OKTOKOG ALFA® – czynnik o konwencjonalnym działaniu. Mając na uwadze kryteria uwzględnione we wskazanym przetargu, w tabelach poniżej przedstawiono symulacje oraz możliwe scenariusze całkowitych kosztów związanych z finansowaniem rekombinowanych czynników krzepnięcia biorących udział w postępowaniu, przekazaną przez Narodowe Centrum Krwi.

W tabeli 17. przedstawiono wartości wskazane przez oferenta oraz stałe określone wartości w specyfikacji zamówienia.

W tabeli 18. przedstawiono dane kosztowe oraz wynik wspomnianego powyżej przetargu. W zastosowanym w poniższej tabeli wariantcie, wybrana oferta tj. ADVATE - OKTOKOG ALFA® o cenie 0,56 gr, została uznana za najkorzystniejszą w oparciu o podany bilans kryteriów wyboru. Cena jednostkowa stanowiła najwyższe kryterium udzielenia zamówienia, w związku z czym wnioskodawcy mieli możliwość konkurowania niemal wyłącznie poprzez cenę jednostkową określonego czynnika krzepnięcia. Tym samym, oferta zakładająca niższy koszt terapii nie uzyskała wystarczającej ilości punktów z powodu wyższej ceny za j.m. oferowanego czynnika. Takie założenie spowodowało sytuację, w której koszt sfinansowania czynników krzepnięcia dla określonej w przetargu populacji jest wyższy o prawie 3,2 mln zł od oferty tańszej.

Tabela 17 Wartości wskazane przez oferenta i oraz wartości określone w specyfikacji

| Produkt leczniczy | Wskazane wartości przez oferenta | | | Określone stałe wartości w specyfikacji | |
|-------------------|----------------------------------|-------------------|---------------------|---|----------|
| | cena jedn. | deklarowana dawka | liczba dawek w tyg. | liczba kg | j.m. NCK |
| Advate | 0,56 | 31,4286 | 3,5 | 3550 | 3900000 |
| Elocta | 0,72 | 35 | 2 | 3550 | 3900000 |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych przekazanych przez NCK

Tabela 18 Poszczególne koszty i składowe przetargu

| Punktacja | | | | | | | | | Określone stałe oraz koszty poszczególnych terapii | | | | |
|--------------|-------|--------------------------|-----------------|---------------|-------|-----------------|-----|-------|--|----------------------------|-----------|-----------------|------------------|
| 60 | | 30 | | | | 10 | | SUMA | liczb kg | koszt terapii 2 lata (NFZ) | j.m. NCK | koszt dla NCK | KOSZT CAŁKOWITY |
| cena za j.m. | | koszt terapii 1kg/28 dni | | | | farmakokinetyka | | | | | | | |
| cena | pkt | deklarowana dawka | l. dawek w tyg. | koszt terapii | pkt | T/N | pkt | PKT | | | | | |
| 0,56 | 60,00 | 31,4286 | 3,5 | 246,40022 | 24,55 | T | 10 | 94,55 | 3550 | 20 993 299,08 zł | 3 900 000 | 2 184 000,00 zł | 23 177 299,08 zł |
| 0,72 | 46,67 | 35 | 2 | 201,6 | 30,00 | T | 10 | 86,67 | 3550 | 17 176 320,00 zł | 3 900 000 | 2 808 000,00 zł | 19 984 320,00 zł |
| | | | | | | | | | Różnica | -3 816 979,08 zł | - | 624 000,00 zł | -3 192 979,08 zł |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych przekazanych przez Narodowe Centrum Krwi

Tabela 19 Symulacja elementów oraz kosztów przetargu nr 1

| Punktacja | | | | | | | | | Określone stałe oraz koszty poszczególnych terapii | | | | |
|--------------|-------|--------------------------|-----------------|---------------|-------|-----------------|-----|-------|--|----------------------|-----------|-----------------|------------------|
| 30 | | 60 | | | | 10 | | SUMA | liczb kg | koszt terapii 2 lata | j.m. NCK | koszt dla NCK | KOSZT CAŁKOWITY |
| cena za j.m. | | koszt terapii 1kg/28 dni | | | | farmakokinetyka | | | | | | | |
| cena | pkt | deklarowana dawka | l. dawek w tyg. | koszt terapii | pkt | T/N | pkt | PKT | | | | | |
| 0,56 | 30,00 | 31,4286 | 3,5 | 246,400224 | 49,09 | T | 10 | 89,09 | 3550 | 20 993 299,08 zł | 3 900 000 | 2 184 000,00 zł | 23 177 299,08 zł |
| 0,72 | 23,33 | 35 | 2 | 201,6 | 60,00 | T | 10 | 93,33 | 3550 | 17 176 320,00 zł | 3 900 000 | 2 808 000,00 zł | 19 984 320,00 zł |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych przekazanych przez Narodowe Centrum Krwi

Tabela 20 Ryzyka związane z symulacją 1

| Punktacja | | | | | | | | | Określone stałe oraz koszty poszczególnych terapii | | | | |
|--------------|--------------|--------------------------|---------------------|----------------|--------------|-----------------|-----------|--------------|--|-------------------------|------------------|------------------------|-------------------------|
| 30 | | 60 | | | | 10 | | SUMA | liczb kg | koszt terapii 2 lata | j.m. NCK | koszt dla NCK | KOSZT CAŁKOWITY |
| cena za j.m. | | koszt terapii 1kg/28 dni | | | | farmakokinetyka | | | | | | | |
| cena | pkt | deklarowana dawka | liczba dawek w tyg. | koszt terapii | pkt | T/N | pkt | PKT | | | | | |
| 0,56 | 22,50 | 31,4286 | 3,5 | 246,400224 | 49,09 | T | 10 | 81,59 | 3550 | 20 993 299,08 zł | 3 900 000 | 2 184 000,00 zł | 23 177 299,08 zł |
| 0,72 | 17,50 | 35 | 2 | 201,6 | 60,00 | T | 10 | 87,50 | 3550 | 17 176 320,00 zł | 3 900 000 | 2 808 000,00 zł | 19 984 320,00 zł |
| 0,42 | 30,00 | 37,7 | 4 | 253,344 | 47,75 | T | 10 | 87,75 | 3550 | 21 584 908,80 zł | 3 900 000 | 1 638 000,00 zł | 23 222 908,80 zł |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych przekazanych przez Narodowe Centrum Krwi

Tabela 21 Symulacja elementów oraz kosztów przetargu nr 2

| Punktacja | | | | | | | | | Określone stałe oraz koszty poszczególnych terapii | | | | |
|--------------|----------|--------------------------|---------------------|---------------|--------------|-----------------|-----------|---------------|--|-------------------------|------------------|------------------------|-------------------------|
| 0 | | 90 | | | | 10 | | SUMA | liczb kg | koszt terapii 2 lata | j.m. NCK | koszt dla NCK | KOSZT CAŁKOWITY |
| cena za j.m. | | koszt terapii 1kg/28 dni | | | | farmakokinetyka | | | | | | | |
| cena | pkt | deklarowana dawka | liczba dawek w tyg. | koszt terapii | pkt | T/N | pkt | PKT | | | | | |
| 0,56 | 0 | 31,4286 | 3,5 | 246,400224 | 73,64 | T | 10 | 83,64 | 3550 | 20 993 299,08 zł | 3 900 000 | 2 184 000,00 zł | 23 177 299,08 zł |
| 0,72 | 0 | 35 | 2 | 201,6 | 90,00 | T | 10 | 100,00 | 3550 | 17 176 320,00 zł | 3 900 000 | 2 808 000,00 zł | 19 984 320,00 zł |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych przekazanych przez Narodowe Centrum Krwi

Tabela 22 Ryzyka związane z symulacją 2

| Punktacja | | | | | | | | | Określone stałe oraz koszty poszczególnych terapii | | | | | |
|--------------|----------|--------------------------|---------------------|---------------|--------------|-----------------|-----------|---------------|--|-------------------------|------------------|------------------------|-------------------------|----------------|
| 0 | | 90 | | | | 10 | | SUMA | liczb kg | koszt terapii 2 lata | j.m. NCK | koszt dla NCK | KOSZT CAŁKOWITY | |
| cena za j.m. | | koszt terapii 1kg/28 dni | | | | farmakokinetyka | | | | | | | | |
| cena | pkt | deklarowana dawka | liczba dawek w tyg. | koszt terapii | pkt | T/N | pkt | PKT | | | | | | |
| 0,56 | 0 | 31,4286 | 3,5 | 246,400224 | 88,98 | T | 10 | 98,98 | 3550 | 20 993 299,08 zł | 3 900 000 | 2 184 000,00 zł | 23 177 299,08 zł | |
| 0,87 | 0 | 35 | 2 | 243,6 | 90,00 | T | 10 | 100,00 | 3550 | 20 754 720,00 zł | 3 900 000 | 3 393 000,00 zł | 24 147 720,00 zł | |
| | | | | | | | | | Różnica | | 238 579,08 zł | | -1 209 000,00 zł | -970 420,92 zł |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych przekazanych przez Narodowe Centrum Krwi

Zmiana rangi poszczególnych kryteriów udzielenia zamówienia przy hipotetycznym założeniu, że zaoferowano by takie same ceny za j.m., a więc przyjęcie punktacji za oferowaną cenę za j.m. na poziomie 30 pkt a kosztu całkowitego 28-dniowego leczenia 1 kg masy ciała pacjenta w wysokości 60 pkt, umożliwiłoby wybranie w przetargu oferty o najbardziej korzystnym dla budżetu (tj. najniższym) koszcie całkowitym. W tabeli 19 przedstawiono szczegółową symulację dotyczącą zmiany rang kryteriów a w **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** tabeli 20 przedstawiono hipotetyczne ryzyko związane z wprowadzeniem takich założeń.

W tabeli 20. przedstawiono alternatywny wariant (ryzyko związane ze zmianą rangi kryteriów), w którym uczestniczy 3 wnioskodawca oferujący najniższą cenę jednostkową (założenie arbitralne) oraz jednocześnie najwyższy całkowity koszt terapii w stosunku do pozostałych oferentów. W tym przypadku przyjęta punktacja kryteriów oceny ofert spowoduje, że pomimo najwyższego kosztu całkowitego obejmującego koszt dwuletniej terapii oraz koszt zabiegów i krwawień przy założeniach NCK, oferta nr 3 jest najwyżej punktowana. Tym samym wygrałaby oferta droższa o ponad 3,2 mln zł od oferty najkorzystniejszej kosztowo punktowanej niżej o zaledwie 0,25 pkt (tj. oferty nr 2).

W kolejnej symulacji (tabela 21) przedstawiono wariant, w którym głównym (ranga 90 pkt) kryterium udzielenia zamówienia jest wyłącznie koszt terapii pacjenta. Analizując założenia zaproponowane przez oferentów w przeprowadzonym przetargu można byłoby uznać, że przyjęcie takiej formy oceny ofert pozwalałoby wybierać ofertę najkorzystniejszą kosztowo. Brak kryterium ceny za j.m. generuje jednak podwyższone ryzyko podniesienia przez oferentów ceny jednostkowej czynnika krzepnięcia, szczególnie w sytuacji deklarowania niskich poziomów dawki i liczby dawek. Ponadto, w związku z tym, że cena j.m. nie jest uwzględniana jako odrębne kryterium udzielenia zamówienia konieczna byłaby zmiana organizacyjna polegająca na wybraniu jednego płatnika, który jako główne kryterium udzielenia zamówienia oceniałby koszt całkowitej terapii. Wynika to z faktu, że płatnik finansujący zabiegi i krwawienia do zakupu czynnika może brać pod uwagę jedynie cenę jednostki międzynarodowej.

W tabeli 22. przedstawiono sytuację, w której oferent nr 2 znacznie podwyższył cenę jednostkową leku i pomimo to wygrał przetarg. Na powyższe wpłynął brak ograniczenia oferentów kryterium ceny za j.m. W analizowanej hipotetycznej sytuacji koszty terapii w ofercie nr 2 wzrosły do poziomu niewiele niższego w stosunku do oferty nr 1, co jednak pozwoliło oferentowi uzyskać najwyższą liczbę punktów. Jednocześnie w wyniku podniesienia ceny za j.m. koszt całkowity oferty nr 2 jest wyższy o prawie 1 mln zł od oferty nr 1 oraz o ponad 4,16 mln zł wyższy od kosztów całkowitych przedstawionych przez oferenta w faktycznie przeprowadzonym przetargu.

Kierując się zasadą racjonalnego wydatkowania środków publicznych, w przeprowadzonej analizie przetargów szczególnej ocenie poddano koszt całkowity oferty, wynikający z zaproponowanej przez oferentów ceny. Zgodnie z powyższym założeniem, koszt profilaktyki, krwawień oraz leczenia pacjentów powinien być rozpatrywany łącznie, tak aby uzyskana w przetargu cena oferty (tj. koszt całkowity oferty) była najniższa. W celu zabezpieczenia interesów poszczególnych płatników, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Narodowego Centrum Krwi, zidentyfikowano możliwości oceny ofert za pomocą obowiązujących obecnie kryteriów oraz wskazano konsekwencje z tego wynikające.

Zgodnie z Ustawą Prawo zamówień publicznych (Dz. U. 2019 poz. 1843) i art. 91 ust 2 „Zamawiający wybiera ofertę najkorzystniejszą na podstawie kryteriów oceny ofert określonych w specyfikacji istotnych warunków zamówienia. 2. Kryteriami oceny ofert są cena lub koszt albo cena lub koszt i inne

kryteria odnoszące się do przedmiotu zamówienia (...)". Przedstawione wcześniej warianty przetargów oparto na stosowanych obecnie dwóch kryteriach oceny ofert, tj.:

- wysokości ceny j.m. produktu leczniczego,
- wysokości wyliczonego kosztu 28-dniowego leczenia 1 kg masy ciała pacjenta,
- pokrycia kosztu wykonania analizy farmakokinetycznej.

Przeprowadzone symulacje przetargów wskazują, że przyjęcie ww. kryteriów nie zawsze prowadzi do wyboru oferty korzystniejszej pod względem finansowym i jednocześnie, wybór oferty droższej nie przekłada się na wybór czynnika o przedłużonym działaniu. W związku z powyższym, poniżej przedstawiono wariant pozwalający wybrać ofertę optymalną pod względem poziomu wydatkowania środków publicznych, tj. ofertę najtańszą.

W zaproponowanym wariantcie ocena poszczególnych kryteriów udzielenia zamówienia jest następująca:

- Koszt całkowity (K_c), na który składa się koszt programu NFZ (K_{NFZ}) oraz koszt programu MZ ($K_{NCK(MZ)}$) – waga 90 pkt (maksymalna wartość do uzyskania).
- Pokrycie kosztu wykonania analizy farmakokinetycznej u każdego pacjenta dla produktu oferowanego przez Wykonawcę – waga 10 pkt (maksymalna wartość do uzyskania).

Sposób wyliczenia poszczególnych elementów kosztu całkowitego K_c jest następujący:

- $K_{NFZ} = \text{cena j.m.} \times \text{deklarowana dawka} \times \text{liczba dawek w tyg.} \times 4 \times 24 \times \text{liczba kg}$,
- $K_{NCK(MZ)} = \text{cena j.m.} \times \text{wielkość zakupu (określona w SIWZ w programie MZ)}$.

Pokrycie kosztu wykonania analizy farmakokinetycznej u każdego pacjenta dla produktu oferowanego przez wykonawcę wyliczana jest w następujący sposób:

- Deklaracja potwierdzająca pokrycie kosztu wykonania analizy farmakokinetycznej u każdego pacjenta dla produktu oferowanego przez Wykonawcę - 10 pkt,
- Brak deklaracji pokrycia kosztu wykonania analizy farmakokinetycznej u każdego pacjenta dla produktu oferowanego przez Wykonawcę - 0 pkt.

Ocena końcowa oferty opiera się na sumie punktów uzyskanych za kryteria wymienione powyżej, a poszczególne punkty obliczane są zgodnie ze wzorem podanym w SIWZ przetargu ZP-198/19.

Dodatkowym warunkiem byłby zapis, dotyczący zagwarantowania tej samej ceny j.m., pozwalający na zabezpieczenie ceny j.m. dla wyliczenia kosztu terapii stosowanej w ramach profilaktyki jak i ceny jednostki międzynarodowej stosowanej do zakupu koncentratów czynników krzepnięcia na zabezpieczenie krwawień i zabiegów.

Określone w powyższy sposób kryteria oceny i wyboru ofert pozwalają zawsze na wybór oferty najtańszej, tj. najbardziej korzystniejszej z punktu widzenia wydatkowania środków publicznych, przeznaczonych na sfinansowanie profilaktyki, występowania krwawień oraz leczenia hemofilii.

Tabela 23 Wariant nr 1 oceniający całkowity koszt oferty oraz farmakokinetykę leków

| Punktacja | | | | | Ofert wybrany | Określone stałe oraz koszty poszczególnych terapii | | |
|-------------------------|-------|-----------------|-----|-------------|------------------|--|------------------------|--------------------|
| 90 | | 10 | | SUMA PKT | | Koszt terapii 2 lata NFZ | Koszt dla NCK MZ | KOSZT CAŁKOWITY |
| Wskaźnik K _c | | farmakokinetyka | | | | | | |
| Kc | pkt | T/N | pkt | pkt | T/N | zł | zł | zł |
| 23 177 299,08 | 77,60 | T | 10 | 87,60 | N | 20 993 299,08 | 2 184 000,00 | 23 177 299,08 |
| 19 984 320,00 | 90,00 | T | 10 | 100,00 | T | 17 176 320,00 | 2 808 000,00 | 19 984 320,00 |

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie wyników przetargu ZZP-198/19

Podsumowując, analiza poszczególnych wariantów przetargów pokazuje, że przyjęcie kryterium dla kosztu całkowitego (ceny oferty), uwzględniającego zarówno koszt terapii jak i cenę jednostkową, zawsze będzie najbardziej korzystne z punktu widzenia poziomu wydatkowania środków publicznych. Przyjęcie odrębnych kryteriów punktacji dla „ceny j.m.” lub/oraz „kosztu terapii” i ich modyfikacja zawsze niesie ze sobą ryzyko wyboru oferty droższej, bardziej kosztownej dla NFZ i/lub NCK. Jednocześnie jednak należy mieć na uwadze, że kwestie dotyczące ustalenia kryteriów wyboru ofert, w tym dodatkowych kryteriów jakościowych, wpływających na komfort życia pacjentów, ostatecznie należą do decydentów oraz płatników opieki zdrowotnej.

Dodatkowe informacje, rekomendacje oraz doświadczenia ekspertów

Australijskie wytyczne Odnalezione wytyczne Australijskiego Ministra Zdrowia wskazują, że profilaktyka krwawień zalecana jest wszystkim pacjentom z ciężką postacią hemofilii, którzy są w grupie ryzyka lub doświadczyli już krwawień dostawowych oraz innych poważnych krwawień. U większości dzieci z ciężką hemofilią (A lub B) profilaktykę krwawień rozpoczyna się w wieku 1-5 lat. Według definicji zawartej w wytycznych, dzieci z ciężką hemofilią to osoby, u których poziom czynnika krzepnięcia jest mniejszy niż 5% normy oraz osoby, które miały epizod poważnego krwawienia – np. krwawienie wewnątrzczaszkowe (NSW 2013)

W porównaniu do zapisów obecnie obowiązującego programu lekowego w Polsce, 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. W związku z powyższym, uwzględnienie pacjentów u których poziom czynnika krzepnięcia jest mniejszy niż 5% normy, mogłoby spowodować że więcej pacjentów zostałoby włączonych do modułu profilaktyki, co bez wątpienia wpłynęłoby na ilości zakupywanych czynników dedykowanych profilaktyce jak i leczeniu.

Farmakokinetyka

Dodatkowym aspektem, który w przyszłości należy mieć na uwadze, jest farmakokinetyka leków, a więc procesy zachodzące w organizmie po podaniu leków.

Biorąc pod uwagę odnalezione podsumowanie i doświadczenie międzynarodowych ekspertów poniżej przedstawiono podsumowanie informacji dotyczących poziomu czynnika krzepnięcia w osoczu (Lorio 2013).

- Wynikiem konsensusu, opartego na technice Delphi, sformułowanego przez grupę 11 międzynarodowych ekspertów jest zdefiniowanie propozycji poziomów czynników docelowych, które należy przyjąć w celu optymalnego zapobiegania krwawieniu w hemofilii.

Wybór określonego poziomu czynnika docelowego jest kluczowym elementem wdrażania spersonalizowanego schematu leczenia dla różnych pacjentów, takich jak dzieci lub osoby starsze, osoby mniej lub bardziej aktywne oraz osoby z ciężkimi w porównaniu z nieciężkimi krwawieniami.

- Niezależnie od tego, jakie podejście preferuje się w celu dostosowania metod leczenia do potrzeb pacjenta, jednym nieuniknionym krokiem w tym procesie jest określenie poziomów czynników docelowych, które należy uznać za pożądane dla każdego konkretnego pacjenta i/lub działania.
- Sugeruje się również, aby każdy, kto przyjmie jeden z zalecanych poziomów czynników docelowych, rozważył prospektywne rejestrowanie krwawień w czasie. W ten sposób możliwa będzie weryfikacja adekwatności dla danej osoby i walidacja docelowych poziomów czynników.

Obecnie brak jest wystarczających dowodów naukowych co do optymalnych schematów profilaktyki, które należy stosować w celu zapobiegania krwawieniom. Uzasadnionym zatem wydaje się fakt, że w przetargach jednym z kryterium jest deklaracja wnioskodawców o wykonaniu farmakokinetyki leku. Niewykluczone, że gdy pojawią się mocne dowody naukowe o rzeczywistym wpływie poziomu dawki na zmniejszenie liczby występujących krwawień, będzie miało to znaczenie zarówno na zwiększenie dawkowania w module profilaktyki oraz niewątpliwie na zmianę kryteriów przetargu.

4. Ocena modelu finansowania koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa, koncentratu aktywowanych czynników zespołów protrombiny aPCC oraz koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia „leczenie nabytej hemofilii A oraz tromabstenu Glanzmanna wymaga niejednokrotnie stosowania koncentratów czynników krzepnięcia w ilościach, które mogą zagrażać budżetowi. W przypadku, gdy po stronie programu polityki zdrowotnej, w ramach którego finansowane są koncentraty czynników krzepnięcia, brak jest jednoznacznych kryteriów włączenia i wyłączenia, możliwe jest przedłużanie nieskutecznej terapii i tym samym generowanie kosztów. Występowanie wymienionych chorób jest nieprzewidywalne i w warunkach programu polityki zdrowotnej, nie ma możliwości planowania zabezpieczenia w racjonalny sposób. Hemofilia nabyta diagnozowana jest z licznymi innymi towarzyszącymi schorzeniami, co zaburza racjonalne planowanie zabezpieczenia w leki”.

Ocena modelu finansowania dotyczy koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa, koncentratu aktywowanych zespołów protrombiny aPCC oraz koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII. W przypadku wieprzowego czynnika VIII (Obizur), zgodnie z informacjami z Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023, w module 4 zakłada się: zapewnienie produktów emicizumabu, wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII, czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu.

Zgodnie z zapisami modułu 4, warunkiem wprowadzenia do finansowania nowych leków oraz modyfikacji Programu będzie wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej w ramach możliwości budżetu Programu, przy stosowaniu nowo zarejestrowanych terapii wobec dotychczas dostępnych w Programie koncentratów czynników krzepnięcia i desmopresyny. Zgodnie z zapisami modułu 4, aktualizacja Programu w tym zakresie będzie przedmiotem opinii AOTMiT.

W związku z tym, że produkt leczniczy Obizur (produkt leczniczy zarejestrowany w Polsce zawierający wieprzowy rekombinowany czynnik VIII) nie został poddany ocenie HTA, oraz nie odnaleziono cen rynkowych zawierających wspomnianą substancję czynną odstąpiono od analiz dotyczących wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII.

W poniższej tabeli przedstawiono moduł 1 „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” obejmujący leczenie nabytej hemofilii A oraz tromabstenu Glanzmanna.

Tabela 24 Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej oraz kryteria wyłączenia z programu polityki zdrowotnej: moduł 1

| Moduł | Przeznaczenie leków | Kryteria kwalifikacji | Kryteria wyłączenia |
|---|--|---|---|
| Moduł 1 Zapewnienie produktów leczniczych dostępnych niezależnie od wieku pacjenta: | 1. Leczenie krwawień w warunkach domowych, 2. profilaktyka dorosłego chorego na hemofilię A lub B o ciężkim | Stwierdzenie lub podejrzenie następujących skaz krwotocznych: 1. hemofilia A, 2. hemofilia A powikłana inhibitorem, 3. nabyta hemofilia A, 4. hemofilia B, | 1. Zgon, 2. nie potwierdzenie się podejrzenia skazy krwotocznej, |

| Moduł | Przeznaczenie leków | Kryteria kwalifikacji | Kryteria wyłączenia |
|---|--|---|---|
| 1. koncentratu czynnika VIII ⁵ , 2. koncentratu czynnika IX ⁶ , 3. koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 1:1, 4. koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny aPCC, 5. koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC), 6. koncentratu czynnika VII, 7. koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa, 8. koncentratu fibrynogenu, 9. koncentratu czynnika XIII, 10. desmopresyny dożyłnej, 11. desmopresyny donosowej. | przebiegu klinicznym, niepowikłaną inhibitory, program immunotolerancji, 4. profilaktyka chorego z hemofilią A lub B powikłaną inhibitory, niezależnie od wieku, 5. profilaktyka chorego z inną niż hemofilią A lub B skazą krwotoczną o ciężkim przebiegu klinicznym, niezależnie od wieku oraz obecności inhibitora, 6. leczenie ambulatoryjne, 7. leczenie szpitalne. | 5. hemofilia B powikłana inhibitory, 6. choroba von Willebranda, 7. nabyty zespół von Willebranda, 8. niedobory fibrynogenu, 9. niedobór protrombiny, 10. niedobór czynnika V, 11. niedobór czynnika VII (hypoprokonwertynemia), 12. niedobór czynnika X, 13. niedobór czynnika XI, 14. niedobór czynnika XIII, 15. złożony niedobór czynnika V i czynnika VIII, 16. złożony wrodzony niedobór czynnika II, czynnika VII, czynnika IX i czynnika X, 17. obecność inhibitora fibrynogenu, czynnika II, V, VII, X, XI lub XIII (allo- lub autoprzeciwciał), 18. Trombastenia Glanzmanna, 19. zespół Bernarda-Souliera, 20. inne wrodzone trombocytopatie, 21. nosicielki hemofilii A i B z graniczną aktywnością czynnika VIII lub IX oraz dodatnim wywiadem krwotocznym, 22. osoby z graniczną aktywnością czynnika von Willebranda oraz dodatnim wywiadem krwotocznym. | 3. ustanie lub wyleczenie skazy krwotocznej (np. po przeszczepie wątroby lub ustanie nabytej hemofilii A), 4. wyłączenie na życzenie pacjenta, na dowolnym etapie. |

Źródło: Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023

Poniżej przedstawiono dane liczbowe oraz kosztowe dotyczące czynników krzepnięcia stosowanych w leczeniu nabytej hemofilii A oraz trombastenii Glanzmanna przekazane od Narodowego Centrum Krwi za 2018 rok.

Zgodnie z poniższymi danymi, najlichniesza grupa pacjentów z nabytą hemofilią A przyjmuje koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa, który w 2018 r. generuje najwyższe koszty niemal 27 mln. zł. W przypadku trombastenii Glanzmanna 1 pacjent przyjął koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa na łączną kwotę niemal 59 tys.

Nie ma obecnie dokładnych danych określających częstość występowania trombastenii Glanzmanna, ale przyjmuje się, że jest mniejsze niż 1/1 000 000 mieszkańców.

⁵ Przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia VIII osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu (*jednocześnie i naprzemiennie w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego*), w zależności od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego.

⁶ Przyjmuje się możliwość stosowania zarówno koncentratów czynników krzepnięcia IX osoczopochodnych jak i rekombinowanych, a także o standardowym i przedłużonym działaniu (*jednocześnie i naprzemiennie w ramach jednego roku kalendarzowego oraz w trakcie danego roku kalendarzowego*), w zależności od wyników postępowań o udzielenie zamówienia publicznego.

Tabela 25 Dane dotyczące czynników stosowanych w leczeniu nabytej hemofilii A oraz trombastenii Glanzmanna

| 2018 | | Dorośli | | | | | Dzieci | | | | |
|--------------------------|--|---|--|--|--|---|---|--|--|--|---|
| Rodzaj skazy krwotocznej | Rodzaj czynnika | Liczba pacjentów (unikalnych) przyjmujących koncentraty czynników krzepnięcia | Średnie zużycie koncentratów czynników krzepnięcia na 1 pacjenta | Średnia cena poszczególnych preparatów | Całkowite zużycie koncentratów czynników krzepnięcia | Łączna wartość sfinansowanych czynników krzepnięcia | Liczba pacjentów (unikalnych) przyjmujących koncentraty czynników krzepnięcia | Średnie zużycie koncentratów czynników krzepnięcia na 1 pacjenta | Średnia cena poszczególnych preparatów | Całkowite zużycie koncentratów czynników krzepnięcia | Łączna wartość sfinansowanych czynników krzepnięcia |
| Nabyta hemofilia A | koncentrat aktywowanego zespołu protrombiny (aPCC) | 12 | 142 583 | 3,79 zł | 1 711 000 | 6 484 690,00 zł | | | | | |
| Nabyta hemofilia A | koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa | 18 | 526 | 2 840,00 zł | 9 471 | 26 897 640,00 zł | 2 | 6 | 2 840,00 zł | 11 | 31 240,00 zł |
| Nabyta hemofilia A | koncentrat czynnika VIII | 1 | 32 500 | 0,33 zł | 32 500 | 10 673,00 zł | | | | | |
| Nabyta hemofilia A | koncentrat czynnika VIII | 2 | 24 750 | 0,37 zł | 49 500 | 18 315,00 zł | | | | | |
| Nabyta hemofilia A | koncentrat czynników zespołu protrombiny PCC | 1 | 1 800 | 0,89 zł | 1 800 | 1 598,00 zł | | | | | |
| Trombastenia Glanzmanna | koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa | 1 | 20 | 2 840,00 zł | 20 | 56 800,00 zł | | | | | |
| Trombastenia Glanzmanna | desmopresyna donosowa | | | | | | 1 | 2 | 1 163,05 zł | 2 | 2 326,00 zł |

Źródło: Dane NCK

Rekomendacje oraz wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z nabytą hemofilią A oraz trombastenią Glanzmanna przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, PTHiT [<http://www.pthit.pl/>],
- World Federation of Hemophilia, WFH [<http://www.wfh.org/>];
- European Association for Haemophilia and Associated Disorders, EHAD [<http://eahad.org/>];
- The European Haemophilia Network, EUHANET [<http://www.euhanet.org/>];
- National Hemophilia Foundation, Medical and Scientific Advisory Council, NHF – MASAC [<https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations>];
- Australian Haemophilia Centres Directors Organization, AHCDO [<http://www.ahcdo.org.au/>];
- The British Committee for Standards in Haematology, BSH [<http://www.bcsghguidelines.com/>];
- Canadian Hemophilia Society, CHS [<http://www.hemophilia.ca/en/>];
- United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation, UKHCDO [<http://www.ukhcdo.org/>].

Dodatkowo, dokonano niesystematycznego przeglądu bazy danych MEDLINE oraz powszechnie dostępnych źródeł. W wyniku przeprowadzonego, niesystematycznego wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia Trombastenii Glanzmanna opracowane przez *Radę Współpracy Zatoki Perskiej (GCC)* z 2019 r. oraz *Pediatrycznego Towarzystwa badań zad zakrzepicą (GTH)* z 2014 r.

Zgodnie z zaleceniami, obecnie dostępnych jest niewiele dowodów na leczenie pacjentów z GT, aczkolwiek istnieje kilka zaleceń opartych na opiniach ekspertów. Niniejsze wytyczne stanowią propozycję postępowania z pacjentami GT w oparciu o zalecenia ekspertów z krajów GCC oraz obecnie dostępne dowody naukowe i doświadczenie.

Jedną z dostępnych opcji terapeutycznych są leki antyfibrynolityczne, które wykazały skuteczność w kontrolowaniu krwawień chirurgicznych i niechirurgicznych, szczególnie krwawień z ust i krwotoków krwotocznych. Leki te nie są zalecane w leczeniu krwawień z nerek lub w przypadku rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Inną możliwą opcją terapeutyczną jest desmopresyna, która okazała się skuteczna w wielu zaburzeniach krwawienia, a w przypadku pacjentów z GT zaobserwowano skuteczność kliniczną.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami złotym standardem postępowaniem w zapobieganiu i leczeniu krwawień u chorych z TG są przetoczenia koncentratu płytek krwi, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności leków antyfibrynolitycznych. Istnieje jednak ryzyko, że przetoczenia płytek krwi mogą prowadzić do wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko specyficznym antygenom płytkowym. Jest to poważne ryzyko u pacjentów z GT, a zatem rozwój przeciwciał należy zminimalizować poprzez unikanie transfuzji płytek krwi, szczególnie w przypadku niewielkich krwawień. Dodatkowo wśród innego ryzyka związanego z transfuzją płytek krwi wymienia się: ryzyko zakażeniem HIV, WZW typu C oraz B, ostre uszkodzenie płuc. Dodatkowo problem stanowi dostępność płytek krwi.

Ze względu na fakt, że istnieje pewne ryzyko związane z transfuzją krwi, rekomendacje wskazują że rFVIIa jest polecany jako terapia pierwszej linii (żeby zachować płytki krwi na cięższe lub niereagujące na nic innego krwawienia) w leczeniu trombastenii Glanzmanna. Wysokie dawki tego czynnika są

skuteczne, szczególnie jeśli stosowane „wczesnie i z góry”. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje.

Wytyczne opisane przez Streif *et. al.* 2014 mają na celu przedstawienie najlepszych dostępnych metod postępowania z pacjentami z dziedzicznymi zaburzeniami płytek. Autorzy podkreślają fakt, iż dziedziczne zaburzenia funkcji płytek krwi są różnorodne, a pacjenci stanowią heterogeniczną grupę. W celu optymalnego zapobiegania krwawieniom zaleca się zdiagnozowanie wady podstawowej. Zasadnicze zaburzenie płytek krwi, liczba płytek krwi, wiek i sytuacja kliniczna wpływają na modyfikację zaleceń co do leczenia. Transfuzja koncentratów płytek krwi w niektórych przypadkach może być niewskazana, ponieważ potencjalne niepożądane skutki mogą przeważać nad korzyściami. Sugeruje się stopniowe i indywidualnie dostosowane podejście do przywrócenia i utrzymania hemostazy. Podawanie antyfibrynolityków jest ogólnie zalecane, ale ma szczególne zastosowanie w skazie płytkowej Quebec. Z ograniczeniem do starszych dzieci, desmopresyna może być wykorzystywana do leczenia w chorobie puli magazynowej (ang. storage pool disease) i niesklasyfikowanych zaburzeniach płytek. Rekombinowany czynnik VIIa (rFVIIa) jest zatwierdzony do leczenia krwawień i profilaktyki krwawień w przypadku zakrzepicy Glanzmanna z płytkowymi alloprzeciwciałami oraz wcześniejszego lub obecnego stanu oporności na transfuzję koncentratów płytek. rFVIIa należy zastosować wcześniej po rozpoczęciu krwawienia. Zalecane jest połączenie z kwasem traneksamowym.

Tabela 26 Wytyczne kliniczne odnoszące się do postępowania w trombastenii Glanzmanna (Tarawah 2019)

| Kraj | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|---|--------------------------------------|---|
| Gulf Cooperation Council (GCC) Countries (Saudi Arabia, Kuwait, the United Arab Emirates, Qatar, Bahrain, and Oman) | Expert panel consensus from GCC 2019 | <p>Opcje terapeutyczne leczenia pacjentów z trombastenią Glanzmanna:</p> <p>leki antyfibrynolityczne, dawkowanie:</p> <p>Kwas epsilonowo-aminokapronowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50–100 mg / kg (maksymalnie 6 g) co 4–6 godzin (maksymalnie 24 g na 24 godziny). <p>Kwas traneksamowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustnie: 25 mg / kg co 8 godzin • IV: 10 mg / kg co 8 godzin • Płyny do płukania jamy ustnej (można przygotować przez rozcieńczenie 5 ml kwasu traneksamowego z 5 ml sterylnej wody lub 500 mg tabletki umieszczone w 10–20 ml wody) 10 ml co 6–8 godzin. <p>Desmopresyna (DDAVP), dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wlew dożylny: 0,3 µg / kg rozcieńczony do 30–50 ml w soli fizjologicznej przez 30 min • Wstrzyknięcie podskórne: 0,3 µg / kg • Aeroszol do nosa: • Dorośli ludzie: <ul style="list-style-type: none"> • 300 µg • Dzieci: <ul style="list-style-type: none"> • 150 µg. <p>Transfuzje płytek krwi</p> <p>Transfuzje płytek krwi są złotym standardem leczenia w przypadku niekontrolowanego krwawienia w GT. Niestety między 25% a 80% pacjentów z GT rozwija przeciwciała przeciwopłytkowe.</p> <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli ludzie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Afereza jednego dawcy: jedna jednostka ○ Losowy dawca 4–6 jednostek • Dzieci: <ul style="list-style-type: none"> ○ 10–15 ml / kg. <p>Rekombinowany aktywowany czynnik VII</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sukces wstrzyknięć bolusa rFVIIa jest najwyższy |

| Kraj | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|--------|------------------|---|
| | | <p>przy stosowaniu rFVIIa w dawce $\geq 80 \mu\text{g} / \text{kg}$ w odstępach $\geq 2,5 \text{ h}$, (co najmniej 3 dawki)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im wcześniej rozpocznie się leczenie tym lepsze są wyniki. <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konwencjonalna dawka: <ul style="list-style-type: none"> ○ $\geq 80 \mu\text{g} / \text{kg}$ (może powtarzać się w odstępie 2,5 h) • Wysoka dawka: <ul style="list-style-type: none"> ○ $270 \mu\text{g} / \text{kg}$. <p>rFVIIa jest polecany jako terapia pierwszej linii (żeby zachować płytki krwi na cięższe lub niereagujące na nic innego krwawienia). Wysokie dawki tego czynnika są skuteczne, szczególnie jeśli stosowane „wczesnie i z góry”. Profilaktyka u pacjentów z powtarzającymi się ciężkimi krwawieniami może być zalecana w dawkach rFVIIa $270 \mu\text{g} / \text{kg}$ dziennie lub co drugi dzień.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak konfliktu interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> |
| Niemcy | GTH 2014 | <ul style="list-style-type: none"> • Leki hemostatyczne powinny być stosowane do redukcji krwawień podczas ekstrakcji zębów. • Leki przeciwfibrinolityczne są ważnym podstawowym lekiem stosowanym w profilaktyce i leczeniu krwawień. Środki przeciwfibrinolityczne są szczególnie skuteczne w przypadku krwawienia z błony śluzowej, krwawienia z nosa, w przypadku zespołu Quebec oraz choroby puli magazynowej. • W przypadku krwawień z nerek lub dróg moczowych ze względu na ryzyko tworzenia skrzepów blokujących drenaż leki przeciwfibrinolityczne powinny być stosowane pod ścisłą obserwacją. • Desmopresyna zwykle nie jest skuteczna w przypadku wad takich jak trombostenia Glanzmanna i zespół Bernarda-Souliera. W zespole płytek krwi zespół von Willebranda (pseudo von Zespół Willebranda) desmopresyna może i powinna prowadzić do spontanicznej agregacji płytek krwi i małopłytkowości, dlatego nie może być stosowana. • Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych jest opcją leczenia dla kilku wybranych pacjentów z niekontrolowanymi tendencjami do krwawień lub poważnymi powiązanymi chorobami. Należą do nich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Trombostenia Glanzmanna ○ Zespół Wiskotta-Aldricha, • Transfuzje płytek krwi stosuje się w profilaktyce i leczeniu krwawień trombocytowych. Wskazanie do przetoczenia płytek krwi zależy od liczby i czynności płytek krwi, objawów krwawienia i ryzyka krwawienia, a także choroby podstawowej. • Rekombinowany czynnik VIIa (rFVIIa) Rekombinowany FVIIa jest zatwierdzony do leczenia krwawień i profilaktyki krwawień w przypadku zakrzepicy Glanzmanna z płytkowymi alloprzeciwciałami oraz wcześniejszego lub obecnego stanu oporności na transfuzję koncentratów płytek. rFVIIa należy zastosować wczesnie po rozpoczęciu krwawienia). Zalecane jest połączenie z kwasem traneksamowym. <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie odnalezionych informacji

Zgodnie z odnalezionym przeglądem⁷ w ostatnim czasie poszukiwania alternatywnych metod leczenia trombostenii skupiają się na terapii genowej (genu $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$), a wstępne dowody skuteczności uwidoczniło już na modelu zwierzęcym (Solh 2015).

W zakresie nabytej hemofilii A odnaleziono wytyczne kliniczne amerykańskiej Medycyny i Naukowej Rady Doradczej z 2018 r, (MASAC 2018), Polskie wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A oraz

⁷ Niesystematycznym

brytyjskie organizacje UKHCDO (Wytyczne Organizacji Lekarzy z Centrum Hemofilii w Wielkiej Brytanii (UKHCDO) zatwierdzone przez British Committee for Standards in Hematology.

Zgodnie z odnalezionymi amerykańskimi wytycznymi klinicznymi, leczenie pacjentów z nabytą hemofilią A powinno opierać się na stosowaniu koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa (NovoSevenRT) oraz rekombinowanym świńskim czynnikiem VIII. NovoSevenRT jest rekombinowanym aktywowanym ludzkim czynnikiem VII (rhFVIIa), który jest wytwarzany w komórkach nerki noworodka chomika (BHK). Jest dopuszczony do stosowania u pacjentów z nabytą hemofilią A. Jest to rekombinowany produkt drugiej generacji. Obizur jest rekombinowanym świńskim czynnikiem VIII (rpFVIII), który jest wytwarzany w komórkach BHK transfekowanych świńskim genem F8 z delecją domeny B. Jest to rekombinowany produkt drugiej generacji, który został zatwierdzony przez FDA do stosowania wyłącznie w nabytej hemofilii A. Często ludzki inhibitor FVIII nie wchodzi w reakcję krzyżową ze świńskim gatunkiem FVIII, umożliwiając w ten sposób mierzalne poziomy czynników i ustanie krwawienia podczas leczenia Obizurem.

Polskie wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A pod autorstwem prof. Windygi wskazują że najlepszym sposobem leczenia krwawień w przebiegu nabytej hemofilii jest stosowanie koncentratu rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rFVIIa) lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC). Dodatkowo prof. Windyga wspomina o terapii rekombinowanym wieprzowym czynnikiem VIII – lekiem, który nie został jeszcze poddany ocenie HTA. Główna zmiana w stosunku do poprzednich polskich wytycznych (PTHiT 2008) polegała właśnie na uwzględnieniu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII (ang. *recombinant porcine VIII, rpFVIII*).

Wytyczne brytyjskie wskazują że leczenie krwawień w nabytej hemofilii A powinno być nadzorowane przez klinicystę posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z inhibitorami, ponieważ krwawienia mogą być bardzo ciężkie i wymagana jest szybka kontrola hemostazy w celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności. Jeśli konieczne jest leczenie hemostatyczne, należy zastosować środek omijający. Dostępne środki omijające to rekombinowany czynnik VIIa (rFVIIa) oraz koncentrat aktywowanego kompleksu protrombiny (aPCC)

Leczenie ludzkimi koncentratami czynnika VIII jest mniej skuteczne niż środki omijające, o ile nie jest połączone z immunoadsorpcją. Desmopresyna może zwiększać poziom FVIII u niektórych pacjentów. Dodatkowo zaznacza się, że z osocza świński FVIII jest skuteczny w leczeniu krwawienia w AHA.

Tabela 27. Wytyczne kliniczne odnoszące się do postępowania w nabytej hemofilii A

| Kraj | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|---------------------------|---|---|
| Stany Zjednoczone Ameryki | MASAC 2018 | <p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z nabytą hemofilią A</p> <p>Osoby z nabytą hemofilią A mogą być leczone za pomocą następujących koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ preparat NovoSevenRT (rekombinowany VIIa czynnik krzepnięcia, drugiej generacji), ▪ preparat Obizur (rekombinowany czynnik VIII, drugiej generacji, sekwencja świni). <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> |
| Polska | Windyga J. et al. 2018. Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A | <p>Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A</p> <p>Strategia postępowania z chorym na nabytą hemofilią A obejmuje dwa główne cele:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ doraźny, którym jest leczenie i profilaktyka krwawień, ▪ długofalowy, polegający na eliminacji inhibitora. |

| Kraj | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|-----|------------|--------|---|------|--|---------|---|-------------------------------------|--|---------------|---|---|------------------------------------|
| | | <p>Inaczej niż we wrodzonej hemofilii, w nabytej hemofilii nie ma ścisłej korelacji między aktywnością FVIII w osoczu a nasileniem skazy krwotocznej.</p> <p>Dlatego nawet przy bardzo małym mianie inhibitora i kilku lub kilkunastoprocentowej resztkowej aktywności FVIII w osoczu, najlepszym sposobem leczenia krwawień w przebiegu nabytej hemofilii jest stosowanie koncentratu rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rFVIIa) lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC).</p> <p>W ostatnim czasie wprowadzono do leczenia kolejny lek do hamowania krwawień w AHA — rekombinowany wieprzowy czynnik VIII (recombinant porcine VIII — rpFVIII). Lek ten wykazuje aktywność koagulacyjną zbliżoną do ludzkiego FVIII, a równocześnie — w większości przypadków — nie jest neutralizowany przez przeciwciała przeciwko ludzkiemu FVIII. Największą zaletą rpFVIII w porównaniu do rFVIIa i aPCC jest możliwość laboratoryjnego monitorowania aktywności czynnika VIII w osoczu chorego na AHA i dobieranie dawki rpFVIII w oparciu o wyniki tych oznaczeń. Przed włączeniem rpFVIII należy upewnić się, że w osoczu pacjenta z AHA nie występują tak zwane przeciwciała krzyżowe, które neutralizują zarówno hFVIII, jaki rpFVIII. Jeśli takie przeciwciała są obecne, wówczas trzeba zastosować bardzo duże dawki rpFVIII i upewnić się, że uzyskano odpowiednią (hemostatyczną) aktywność FVIII w osoczu. Przy dużym mianie przeciwciał przeciwko wieprzowemu FVIII, stosowanie rpFVIII może okazać się nieskuteczne.</p> <p>Lekiem skutecznie hamującym krwawienia śluzówkowe jest kwas traneksamowy (tranexamic acid, TxA). U dorosłych podaje się go w dawce 1,0 g co 8 h doustnie lub dożylnie, rzadziej miejscowo. Lek jest przeciwwskazany u osób z aktywnym krwawieniem z dróg moczowych z powodu zagrożenia pojawienia się skrzepów blokujących odpływ moczu. Kwas traneksamowy ma w AHA status leku wspomagającego. Można stosować go równocześnie z rFVIIa, aPCC, hFVIII i rpFVIII.</p> <p>Tabela 3a. Leki przeciwkrwotoczne stosowane w nabytej hemofilii A</p> <table border="1" data-bbox="544 1115 1378 1704"> <thead> <tr> <th data-bbox="544 1115 810 1171">Lek</th> <th data-bbox="810 1115 1378 1171">Dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="544 1171 810 1256">rFVIIa</td> <td data-bbox="810 1171 1378 1256">≥ 90 mg/kg i.v. co 2-3 h w przypadku ciężkiego krwawienia z możliwością wydłużenia odstępów między wstrzyknięciami do 4-6-12-24 h</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1256 810 1294">aPCC</td> <td data-bbox="810 1256 1378 1294">50–100 j./kg i.v. co 8–12 h (maksymalnie 200 j./kg/dobę)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1294 810 1496">rpFVIII</td> <td data-bbox="810 1294 1378 1496">Jeśli nieobecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 50–100 j./kg, następnie pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu*; Jeśli obecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 200 j./kg jeśli krwawienie jest ciężkie lub 50–100 j./kg jeśli krwawienie ma łagodniejszy przebieg; następnie pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu*;</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1496 810 1559">Koncentrat ludzkiego czynnika VIII+</td> <td data-bbox="810 1496 1378 1559">50–100 j./kg i.v. co 8–12 h lub w ciągłym wlewie dożylnym pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1559 810 1644">Desmopresyna+</td> <td data-bbox="810 1559 1378 1644">0,3–0,4 mg/kg (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min., powtarzanym w razie potrzeby co 24 h pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1644 810 1704">Kwas traneksamowy (leczenie wspomagające)</td> <td data-bbox="810 1644 1378 1704">1,0 g co 8 h doustnie lub dożylnie</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="544 1704 1378 1733">+) leki o niepewnej skuteczności i ograniczonym zastosowaniu w nabytej hemofilii</p> <p data-bbox="544 1733 1378 1823">*) oznaczanie aktywności wieprzowego FVIII w osoczu biorcy powinno się wykonywać często, tj. co 2–3 h zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i gdy krwawienie jest ciężkie</p> <p data-bbox="544 1854 1378 1966">rFVIIa (recombinant activated factor VII) — rekombinowany aktywowany czynnik VII; aPCC (activated prothrombin complex concentrate) — koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; rpFVIII (recombinant porcine factor VIII) — rekombinowany wieprzowy czynnik VIII; i.v. (intravenously) — dożylnie</p> | Lek | Dawkowanie | rFVIIa | ≥ 90 mg/kg i.v. co 2-3 h w przypadku ciężkiego krwawienia z możliwością wydłużenia odstępów między wstrzyknięciami do 4-6-12-24 h | aPCC | 50–100 j./kg i.v. co 8–12 h (maksymalnie 200 j./kg/dobę) | rpFVIII | Jeśli nieobecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 50–100 j./kg, następnie pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu*; Jeśli obecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 200 j./kg jeśli krwawienie jest ciężkie lub 50–100 j./kg jeśli krwawienie ma łagodniejszy przebieg; następnie pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu*; | Koncentrat ludzkiego czynnika VIII+ | 50–100 j./kg i.v. co 8–12 h lub w ciągłym wlewie dożylnym pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu | Desmopresyna+ | 0,3–0,4 mg/kg (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min., powtarzanym w razie potrzeby co 24 h pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu | Kwas traneksamowy (leczenie wspomagające) | 1,0 g co 8 h doustnie lub dożylnie |
| Lek | Dawkowanie | | | | | | | | | | | | | | | |
| rFVIIa | ≥ 90 mg/kg i.v. co 2-3 h w przypadku ciężkiego krwawienia z możliwością wydłużenia odstępów między wstrzyknięciami do 4-6-12-24 h | | | | | | | | | | | | | | | |
| aPCC | 50–100 j./kg i.v. co 8–12 h (maksymalnie 200 j./kg/dobę) | | | | | | | | | | | | | | | |
| rpFVIII | Jeśli nieobecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 50–100 j./kg, następnie pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu*; Jeśli obecne przeciwciała przeciwko rpFVIII: początkowo 200 j./kg jeśli krwawienie jest ciężkie lub 50–100 j./kg jeśli krwawienie ma łagodniejszy przebieg; następnie pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu*; | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koncentrat ludzkiego czynnika VIII+ | 50–100 j./kg i.v. co 8–12 h lub w ciągłym wlewie dożylnym pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desmopresyna+ | 0,3–0,4 mg/kg (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min., powtarzanym w razie potrzeby co 24 h pod kontrolą aktywności czynnika VIII w osoczu | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kwas traneksamowy (leczenie wspomagające) | 1,0 g co 8 h doustnie lub dożylnie | | | | | | | | | | | | | | | |

| Kraj | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|-----|-----------------------|------------------------|---|----------------------------|---|------------------------|--|-------------|---|----------------|--|---|---|--------------------------|---|-------------------------|---|----------------------|--|--|--|
| | | <p>Inną opcją terapeutyczną wykorzystywaną u pacjentów z nabytą hemofilią jest immunoadsorcja połączona z dożylnym przetaczaniem dużych dawek koncentratu hFVIII pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu. Wedle wiedzy autorów niniejszej pracy, w Polsce nie wykonuje się zabiegów immunoadsorcji, zaś dane piśmiennictwa wskazują, że ta opcja terapeutyczna jest dostępna w nielicznych ośrodkach w Europie.</p> <p>Leczenie powstałego inhibitora</p> <p>W celu wyeliminowania autoprzeciwciał przeciwko FVIII stosuje się leki immunosupresyjne. Leczenie immunosupresyjne włącza się jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania nabytej hemofilii A, mając na uwadze przeciwwskazania do tej formy terapii. Dostępne piśmiennictwo zaleca w pierwszej linii leczenia immunosupresyjnego GKS – same lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Zwykle podaje się doustnie prednizon w dawce 1 mg/kg/d przez 4–6 tygodni, ewentualnie z cyklofosfamidem w dawce 1,5–2 mg/kg/d także doustnie, maksymalnie przez 6 tygodni. Przy takim leczeniu remisję, definiowaną jako FVIII >50% normy i miano inhibitora <0,6 j.B./ml, uzyskuje się u około 70% pacjentów. U chorych, u których po upływie 4–6 tygodni takiego leczenia nie uzyskano remisji, zaleca się podjęcie drugiej próby wyeliminowania inhibitora. Obecnie przeważa pogląd, że w leczeniu drugiego rzutu warto sięgnąć po rytuksymab w standardowej dawce 375 mg/m²/ tydz. przez kolejne 4 tygodnie (z powodzeniem stosowano także mniejsze dawki). Inne opcje terapeutyczne to: cyklosporyna, azatiopryna, winkrystyna i mykofenolan mofetylu. Nie zaleca się stosowania w monoterapii dożylnych immunoglobulin. W przypadkach opornych nabytej hemofilii A istnieją doniesienia (głównie publikacje niemieckie) o skuteczności immunoadsorcji, która prowadzi do remisji nawet w 78% przypadków.</p> <p>Tabela 3b. Leki najczęściej stosowane w celu eliminacji autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII)</p> <table border="1" data-bbox="544 1048 1372 1854"> <thead> <tr> <th data-bbox="544 1048 810 1086">Lek</th> <th data-bbox="810 1048 1372 1086">Sugerowane dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="544 1086 810 1124">prednizon^a</td> <td data-bbox="810 1086 1372 1124">1 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1124 810 1162">cyklofosfamid^a</td> <td data-bbox="810 1124 1372 1162">1,5–2,0 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1162 810 1225">rytuksyma^b</td> <td data-bbox="810 1162 1372 1225">375 mg/m² dożylnie 1 × w tyg. (przez ≥4 kolejne tygodnie) (mniejsze dawki mogą okazać się skuteczne)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1225 810 1288">azatiopryna</td> <td data-bbox="810 1225 1372 1288">2 mg/kg/d doustnie (maksymalna dawka dobową 150 mg)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1288 810 1375">cyklosporyna A</td> <td data-bbox="810 1288 1372 1375">5 mg/kg/d doustnie przez 6 dni, następnie 2,5–3 mg/kg/d doustnie pod kontrolą stężenia w surowicy, które powinno wynosić 100–200 ng/ml</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1375 810 1438">IVIg – dożylne immunoglobuliny^b</td> <td data-bbox="810 1375 1372 1438">0,3–0,4 g/kg/d dożylnie przez 5 dni lub 1 g/kg/d dożylnie przez 2 dni</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1438 810 1525">winkrystyna^c</td> <td data-bbox="810 1438 1372 1525">1 mg/m² dożylnie (maksymalna jednorazowa dawka – 2 mg), 4–6 podań w odstępach 7-dniowych (maksymalna dawka sumaryczna 6 mg)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1525 810 1610">1-chlorodeoksyadenozyna</td> <td data-bbox="810 1525 1372 1610">0,1 mg/kg w 24-godzinnym wlewie dożylnym trwającym 7 dni lub 0,14 mg/kg w 2-godzinnym wlewie dożylnym przez 5 dni</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1610 810 1648">mykofenolan mofetylu</td> <td data-bbox="810 1610 1372 1648">1000 mg co 12 h doustnie przez co najmniej 3–4 tygodni</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1648 810 1854">immunotolerancja (Program "Budapeszt")</td> <td data-bbox="810 1648 1372 1854">FVIII (dożylnie) 30 j.m./kg co 24 h przez pierwszy tydzień, 20 j.m./kg co 24 h przez drugi i 15 j.m./kg co 24 h przez trzeci tydzień z cyklofosfamidem (dożylnie) 200 mg/d do łącznej dawki 2–3 g oraz z metyloprednizolonem (dożylnie) 100 mg/d przez pierwszy tydzień i w stopniowo zmniejszających się dawkach przez kolejne dwa tygodnie</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a W leczeniu pierwszej linii zaleca się równoczesne stosowanie prednizonu i cyklofosfamidu w dawkach wskazanych w tabeli.</p> <p>^b niezalecane w monoterapii</p> <p>^c najczęściej z cyklofosfamidem i/lub prednizonem</p> | Lek | Sugerowane dawkowanie | prednizon ^a | 1 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg. | cyklofosfamid ^a | 1,5–2,0 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg. | rytuksyma ^b | 375 mg/m ² dożylnie 1 × w tyg. (przez ≥4 kolejne tygodnie) (mniejsze dawki mogą okazać się skuteczne) | azatiopryna | 2 mg/kg/d doustnie (maksymalna dawka dobową 150 mg) | cyklosporyna A | 5 mg/kg/d doustnie przez 6 dni, następnie 2,5–3 mg/kg/d doustnie pod kontrolą stężenia w surowicy, które powinno wynosić 100–200 ng/ml | IVIg – dożylne immunoglobuliny ^b | 0,3–0,4 g/kg/d dożylnie przez 5 dni lub 1 g/kg/d dożylnie przez 2 dni | winkrystyna ^c | 1 mg/m ² dożylnie (maksymalna jednorazowa dawka – 2 mg), 4–6 podań w odstępach 7-dniowych (maksymalna dawka sumaryczna 6 mg) | 1-chlorodeoksyadenozyna | 0,1 mg/kg w 24-godzinnym wlewie dożylnym trwającym 7 dni lub 0,14 mg/kg w 2-godzinnym wlewie dożylnym przez 5 dni | mykofenolan mofetylu | 1000 mg co 12 h doustnie przez co najmniej 3–4 tygodni | immunotolerancja (Program "Budapeszt") | FVIII (dożylnie) 30 j.m./kg co 24 h przez pierwszy tydzień, 20 j.m./kg co 24 h przez drugi i 15 j.m./kg co 24 h przez trzeci tydzień z cyklofosfamidem (dożylnie) 200 mg/d do łącznej dawki 2–3 g oraz z metyloprednizolonem (dożylnie) 100 mg/d przez pierwszy tydzień i w stopniowo zmniejszających się dawkach przez kolejne dwa tygodnie |
| Lek | Sugerowane dawkowanie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| prednizon ^a | 1 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| cyklofosfamid ^a | 1,5–2,0 mg/kg/d doustnie przez maks. 4–6 tyg. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| rytuksyma ^b | 375 mg/m ² dożylnie 1 × w tyg. (przez ≥4 kolejne tygodnie) (mniejsze dawki mogą okazać się skuteczne) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| azatiopryna | 2 mg/kg/d doustnie (maksymalna dawka dobową 150 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| cyklosporyna A | 5 mg/kg/d doustnie przez 6 dni, następnie 2,5–3 mg/kg/d doustnie pod kontrolą stężenia w surowicy, które powinno wynosić 100–200 ng/ml | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IVIg – dożylne immunoglobuliny ^b | 0,3–0,4 g/kg/d dożylnie przez 5 dni lub 1 g/kg/d dożylnie przez 2 dni | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| winkrystyna ^c | 1 mg/m ² dożylnie (maksymalna jednorazowa dawka – 2 mg), 4–6 podań w odstępach 7-dniowych (maksymalna dawka sumaryczna 6 mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1-chlorodeoksyadenozyna | 0,1 mg/kg w 24-godzinnym wlewie dożylnym trwającym 7 dni lub 0,14 mg/kg w 2-godzinnym wlewie dożylnym przez 5 dni | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| mykofenolan mofetylu | 1000 mg co 12 h doustnie przez co najmniej 3–4 tygodni | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| immunotolerancja (Program "Budapeszt") | FVIII (dożylnie) 30 j.m./kg co 24 h przez pierwszy tydzień, 20 j.m./kg co 24 h przez drugi i 15 j.m./kg co 24 h przez trzeci tydzień z cyklofosfamidem (dożylnie) 200 mg/d do łącznej dawki 2–3 g oraz z metyloprednizolonem (dożylnie) 100 mg/d przez pierwszy tydzień i w stopniowo zmniejszających się dawkach przez kolejne dwa tygodnie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Kraj | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|-----------------|------------------|---|
| | | <p>Niektórzy badacze uważają, że równoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych i dożylnych wstrzyknięć koncentratu ludzkiego FVIII przyczynia się do skrócenia czasu potrzebnego do wyeliminowania inhibitora. Autorzy węgierscy osiągnęli eliminację inhibitora u 90% pacjentów z AHA po 3 tygodniach stosowania koncentratu FVIII (30 j.m./kg co 24 h przez pierwszy tydzień, 20 j.m./kg co 24 h przez drugi i 15 j.m./kg co 24 h przez trzeci tydzień) w skojarzeniu z cyklofosfamidem (200 mg <i>i.v.</i> co 24 h do łącznej dawki 2–3 g) i metyloprednizolonem (100 mg <i>i.v.</i> co 24 h przez pierwszy tydzień i w stopniowo zmniejszających się dawkach przez kolejne dwa tygodnie). Ten schemat leczenia, który w istocie opiera się na programach immunotolerancji stosowanych w klasycznej hemofilii A powikłanej aloprzeciwciałami wobec FVIII, określa się mianem Programu Budapeszt. Po uzyskaniu remisji pacjent powinien być obserwowany przez 2 lata pod kątem ewentualnego nawrotu choroby.</p> <p><i>Konflikt interesów: potencjalnie występuje⁸</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> |
| Wielka Brytania | UKHCDO 2017 | <p>Nabyta hemofilia A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procedury inwazyjne powinny być podejmowane tylko wtedy, gdy jest to nieuniknione, a nakłucie żyły powinno być ograniczone do minimum (stopień 1C). • Jeśli wskazane, krwawienie należy leczyć bezzwłocznie za pomocą rFVIIa lub FEIBA (stopień 1B). Nie wszystkie krwawienia wymagają leczenia hemostatycznego, a wiele krwawień podskórnych można leczyć zachowawczo. Jeśli początkowy środek omijający jest nieskuteczny, drugi należy wypróbować na wczesnym etapie (stopień 2C). • Nie zaleca się stosowania rFVIIa w dawkach większych niż 90 µg / kg, z wyjątkiem terapii ratunkowej ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepicy (stopień 2C). • Zastąpienie czynnika VIII w połączeniu z plazmaferezą i immunoadsorbpcją można rozważyć w przypadku ciężkiego krwawienia lub w przypadku niepowodzenia leczenia pierwszego rzutu (stopień 2B). • Kwas traneksamowy należy brać pod uwagę w przypadku wszystkich krwawień, a zwłaszcza tych obejmujących powierzchnię błony śluzowej (stopień 2C). • Po remisji należy ocenić ryzyko zakrzepicy żyłnej i zastosować profilaktykę, jeśli jest to wskazane (stopień 2C). <p>W rekomendacji wykorzystano skalę GRADE.</p> <p>1A- silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody, 1B- silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody, 1C- silna rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody, 2A- słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody, 2B- słaba rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody, 2C- słaba rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p> |

Źródło: Opracowanie własne

Podsumowując, odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że leczenie TG odbywa się poprzez przetoczenie koncentratu płytek krwi (aczkolwiek może prowadzić to do wytworzenia przeciwciał). Jako terapia pierwszej linii w leczeniu trombastenii Glanzmanna, zalecany jest czynnik rFVIIa. Wysokie dawki tego czynnika są skuteczne, szczególnie jeśli są stosowane odpowiednio wcześnie.

⁸ JW — uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxalta, Baxter, Bayer, CSL Behring, Biogen Idec, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi, Shire, SOBI, Werfen. BB — uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxalta, Baxter, Biogen Idec, Bioksel, Biomedica, CSL Behring, Grifols, Kselmed, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Shire, Siemens, Werfen. EO — uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxalta, Baxter, Bayer, Sobi, Bioksel, Biomedica, CSL Behring, Grifols, Kselmed, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Shire, Siemens, Werfen. AB — uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxalta, Baxter, Bayer, Novo Nordisk, Octapharma, Shire, KD, PL, BP, PS: brak konfliktu interesów.

Zgodnie z odnalezionymi amerykańskimi wytycznymi (MASAC 2018), leczenie pacjentów z nabytą hemofilią A powinno się opierać na stosowaniu koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa lub rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII. Polskie wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A pod autorstwem prof. Windygi wskazują że najlepszym sposobem leczenia krwawień w przebiegu nabytej hemofilii jest stosowanie koncentratu rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rFVIIa) lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC). Dodatkowo prof. Windyga wspomina o terapii rekombinowanym wieprzowym czynnikiem VIII – lekiem, który nie został jeszcze poddany ocenie HTA. Zgodnie z wytycznymi UK, krwawienie w AHA należy leczyć bezzwłocznie za pomocą rFVIIa lub FEIBA (aPCC).

Dodatkowo w wyniku niesystematycznego przeglądu, odnaleziono publikację, w której opisano analizę efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Obizur (rpFVIII) w populacji pacjentów z nabytą hemofilią A.

W analizie tej porównuje się Obizur z czynnikiem rFVIIa oraz AICC (aPCC). Przy porównywalnej skuteczności, aPCC cechuje się najniższym kosztem leczenia krwawień. Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że efektywność kosztowa leku Obizur w porównaniu do rFVIIa wzrośnie o 70%, jeśli zarówno zużycie leku, jak i cena zostaną zmniejszone odpowiednio o 50% i 30%. Publikacja kończy się wnioskiem, że u pacjentów z nabytą hemofilią A, terapia z wykorzystaniem aPCC powinna być terapią pierwszego wyboru (Najafzadeh 2017). Publikacja ta ma pewne ograniczenia, wyniki należy interpretować ostrożnie, ponieważ źródła, z których pochodzą dane wejściowe mogą nie być porównywalne ze względu na różnice w metodologii oraz różnice w nasileniu AHA i chorób współistniejących. Do oceny efektywności kosztowej terapii w Polsce konieczna jest ocena HTA oraz porównanie rzeczywistych kosztów leczenia w naszym kraju.

Analizując dane przekazane z Narodowego Centrum Krwi i porównując je z wytycznymi klinicznymi, można podsumować, że polska praktyka w leczeniu nabytej hemofilii A oraz trombastenii Glanzmanna odpowiada wytycznym zagranicznym, co zapewne przyczynia się do tego, że stosowane w Polsce terapie mają wysoką skuteczność, a konieczność wdrożenia natychmiastowej interwencji w przypadku obu schorzeń uniemożliwia zawężenie kryteriów włączenia do programu.

5. Najważniejsze informacje i wnioski

Zlecenie dotyczy oceny dotychczasowego modelu finansowania koncentratów czynników krzepnięcia (VIII i IX osoczo pochodnych i rekombinowanych) na zabezpieczenie krwawień i zabiegów dla subpopulacji pediatrycznej oraz oceny dotychczasowego modelu finansowania czynników krzepnięcia (koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa, koncentrat aktywowanych czynników zespołów protrombiny aPCC, koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII) i wskazania wytycznych diagnostycznych i terapeutycznych do leczenia nabytej hemofilii A i trombastenii Glanzmanna.

Ocena modelu finansowania czynników koncentratów krzepnięcia VIII oraz IX

Obecnie finansowanie czynników krzepnięcia odbywa się na podstawie przetargów centralnych. Zgodnie z zapisami *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne*, koncentraty czynników krzepnięcia VIII i IX dla dzieci kupowane są za pośrednictwem Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, we wspólnych postępowaniach o udzielenie zamówień publicznych przez Narodowe Centrum Krwi oraz jednostkę koordynującą program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Celem wspólnych przetargów jest koordynacja metod zakupu produktów leczniczych w obydwu programach, przede wszystkim zakup tych samych produktów leczniczych dla dzieci w obydwu programach, a także z uwzględnieniem możliwości zapewnienia takich samych usług towarzyszących. Warto również dodać, że w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” czynniki krzepnięcia podawane są w ramach profilaktyki pierwotnej i wtórnej u dzieci, natomiast w ramach Ministerialnego Programu obejmuje to zabiegi i krwawienia dla populacji dziecięcej oraz leczenie i profilaktykę dla populacji dorosłych.

Zakupy w ramach przetargów powodują, że ostateczna cena zakupionych produktów leczniczych jest najbardziej konkurencyjna na rynku. W analizie przetargów, należy mieć również na uwadze czynniki krzepnięcia o przedłużonym działaniu.

Obecnie w Polsce, dostęp do koncentratów czynników krzepnięcia (VIII oraz IX) o przedłużonym działaniu jest ograniczony, mimo uzyskanej rejestracji. Należy zaznaczyć, że ich cena jednostkowa jest znaczenie wyższa, dodatkowo kryteria oceny przetargów (ocena w głównej mierze ceny jednostkowej czynnika) powodowały, że leki te nie uzyskiwały wystarczająco dużej liczby punktów w przetargach.

Analizie poddano przetarg dotyczący dostawy koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji dla obydwu programów. Analiza ta obejmowała różne warianty oceny rangi poszczególnych kryteriów przetargu.

Zgodnie z wynikiem przetargu, w którym brało udział dwóch wnioskodawców (Elocta oraz Advate) w oparciu o podany bilans kryteriów wybory: cena - 60 pkt, koszt terapii: 30 pkt, farmakokinetyka: 10 pkt, cena jednostkowa stanowiła najwyższe punktowane kryterium udzielenia zamówienia, w związku z czym wnioskodawcy mieli możliwość konkurowania niemal wyłącznie poprzez cenę jednostkową określonego czynnika krzepnięcia. Tym samym, oferta zakładająca niższy koszt terapii nie uzyskała wystarczającej ilości punktów z powodu wyższej ceny za j.m. oferowanego czynnika. Takie założenie spowodowało sytuację, w której koszt sfinansowania czynników krzepnięcia dla określonej w przetargu populacji jest wyższy o prawie 3,2 mln zł od oferty tańszej.

W ramach analizy przedstawiono kilka symulacji związanych ze zmianą rang poszczególnych kryteriów udzielenia zamówienia przy hipotetycznym założeniu, że zaoferowano by takie same ceny jak w oryginalnym przetargu oraz ryzyka z tym związane. Przedstawione wcześniej warianty przetargów oparto na stosowanych obecnie dwóch kryteriach oceny ofert, tj.:

- wysokości ceny j.m. produktu leczniczego,
- wysokości wyliczonego kosztu 28-dniowego leczenia 1 kg masy ciała pacjenta,
- przeprowadzenie analizy farmakokinetycznej leku.

Przeprowadzone symulacje przetargów wskazują, że przyjęcie ww. kryteriów nie zawsze prowadzi do wyboru oferty korzystnej pod względem finansowym i jednocześnie, wybór oferty droższej nie przekłada się na wybór oferty lepszej pod względem jakościowym. W związku z powyższym przedstawiono wariant pozwalający wybrać ofertę optymalną pod względem poziomu wydatkowania środków publicznych tj. ofertę najtańszą.

Ostatecznie, kierując się zasadą racjonalnego wydatkowania środków publicznych, w przeprowadzonej analizie przetargów szczególnej ocenie poddano koszt całkowity oferty, wynikający z zaproponowanej przez oferentów ceny. Zgodnie z powyższym założeniem, koszt profilaktyki, krwawień oraz leczenia pacjentów powinien być rozpatrywany łącznie, tak aby uzyskana w przetargu cena oferty (tj. koszt całkowity oferty) była najniższa. W celu zabezpieczenia interesów poszczególnych płatników, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Narodowego Centrum Krwi, zidentyfikowano możliwości oceny ofert za pomocą obowiązujących obecnie kryteriów oraz wskazano konsekwencje z tego wynikające.

Podsumowując, **analiza poszczególnych wariantów przetargów pokazuje, że przyjęcie kryterium dla kosztu całkowitego (ceny oferty), uwzględniającego zarówno koszt terapii jak i cenę jednostkową oraz analizę farmakokinetyczną, zawsze będzie najbardziej korzystne z punktu widzenia poziomu wydatkowania środków publicznych. Przyjęcie odrębnych kryteriów punktacji dla „ceny j.m.” lub/oraz „kosztu terapii” i ich modyfikacja zawsze niesie ze sobą ryzyko wyboru oferty droższej, bardziej kosztownej dla NFZ i / lub NCK. Jednocześnie jednak należy mieć na uwadze, że kwestie dotyczące ustalenia kryteriów wyboru ofert, w tym dodatkowych kryteriów jakościowych, wpływających na komfort życia pacjentów, ostatecznie należą do decydentów oraz płatników opieki zdrowotnej.**

Dodatkowym aspektem, który w przyszłości należy mieć na uwadze jest farmakokinetyka leków a więc procesy zachodzące w organizmie po podaniu leków. Obecnie brak jest wystarczających dowodów naukowych co do optymalnych schematów profilaktyki, które należy stosować w celu zapobiegania krwawieniom. Uzasadnionym zatem wydaje się fakt, że w przetargach jednym z kryterium jest deklaracja wnioskodawców o wykonaniu farmakokinetyki leku. Niewykluczone, że gdy pojawią się mocne dowody naukowe o rzeczywistym wpływie poziomu dawki na zmniejszenie liczby występujących krwawień, będzie miało to znaczenie zarówno na zwiększenie dawkowania w module profilaktyki oraz niewątpliwie na zmianę kryteriów przetargu.

Ocena modelu finansowania koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa, koncentratu aktywowanych czynników zespołów protrombiny aPCC oraz koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia „leczenie nabytej hemofilii A oraz trombastenii Glanzmanna wymaga niejednokrotnie stosowania koncentratów czynników krzepnięcia w ilościach, które mogą zagrać budżetowi. W przypadku, gdy po stronie programu polityki zdrowotnej, w ramach którego finansowane są koncentraty czynników krzepnięcia, brak jest jednoznacznych kryteriów włączenia

i wyłączenia, możliwe jest przedłużanie nieskutecznej terapii i tym samym generowanie kosztów. Występowanie wymienionych chorób jest nieprzewidywalne i w warunkach programu polityki zdrowotnej, nie ma możliwości planowania zabezpieczenia w racjonalny sposób. Hemofilia nabyta diagnozowana jest z licznymi innymi towarzyszącymi schorzeniami, co zaburza racjonalne planowanie zabezpieczenia w leki.

Zgodnie z zapisami modułu 4 Narodowego Programu, warunkiem wprowadzenia do finansowania nowych leków oraz modyfikacji Programu będzie wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej w ramach możliwości budżetu Programu, przy stosowaniu nowo zarejestrowanych terapii wobec dotychczas dostępnych w Programie koncentratów czynników krzepnięcia i desmopresyny. Aktualizacja Programu w tym zakresie będzie przedmiotem opinii AOTMiT, zgodnie z informacjami zawartymi w module 4.

W związku z tym, że produkt leczniczy Obizur (produkt leczniczy zarejestrowany w Polsce zawierający wieprzowy rekombinowany czynnik VIII) nie został poddany ocenie HTA, oraz nie odnaleziono cen rynkowych zawierających wspomnianą substancję czynną, a więc nie są znane rzeczywiste koszty związane ze stosowaniem tego czynnika, odstąpiono od analiz dotyczących wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII.

Podsumowując, odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że leczenie TG odbywa się poprzez przetoczenie koncentratu płytek krwi (aczkolwiek może prowadzić to do wytworzenia przeciwciał). Jako terapia pierwszej linii w leczeniu trombastenii Glanzmanna, zalecany jest czynnik rFVIIa. Wysokie dawki tego czynnika są skuteczne, szczególnie jeśli są stosowane odpowiednio wcześniej.

Zgodnie z odnalezionymi amerykańskimi wytycznymi, leczenie pacjentów z nabytą hemofilią A powinno się opierać na stosowaniu koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa lub rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII.

Polskie wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A pod autorstwem prof. Windygi wskazują że najlepszym sposobem leczenia krwawień w przebiegu nabytej hemofilii jest stosowanie koncentratu rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rFVIIa) lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC). Dodatkowo prof. Windyga wspomina o terapii rekombinowanym wieprzowym czynnikiem VIII – lekiem, który nie został jeszcze poddany ocenie HTA. Zgodnie z wytycznymi UK, krwawienie w AHA należy leczyć bezzwłocznie za pomocą rFVIIa lub aPCC.

Dodatkowo w wyniku niesystematycznego przeglądu, odnaleziono publikację, w której wykonano analizę efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Obizur (rpFVIII) w populacji pacjentów z nabytą hemofilią A. Charakterystyka pacjentów i parametry modelu zdarzeń dyskretnych (ang. *A discrete-event simulation DES model*) bazowały na badaniu klinicznym (Kruse-Jarres 2013) i rejestrze EACH2 (rFVIIa and AICC).

W publikacji tej porównuje się Obizur z czynnikiem rFVIIa oraz AICC (aPCC). Przy porównywalnej skuteczności, aPCC cechuje się najniższym kosztem leczenia krwawień. Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że efektywność kosztowa leku Obizur w porównaniu do rFVIIa wzrośnie o 70%, jeśli zarówno zużycie leku, jak i cena zostaną zmniejszone odpowiednio o 50% i 30%. Publikacja kończy się wnioskiem, że u pacjentów z nabytą hemofilią A, terapia z wykorzystaniem aPCC powinna być terapią pierwszego wyboru. Publikacja ta ma pewne ograniczenia, wyniki należy interpretować ostrożnie, ponieważ źródła, z których pochodzą dane wejściowe mogą nie być porównywalne ze względu na różnice w metodologii oraz różnice w nasileniu AHA i chorób współistniejących. Do oceny

efektywności kosztowej terapii w Polsce konieczna jest ocena HTA oraz porównanie rzeczywistych kosztów leczenia w naszym kraju.

Analizując dane przekazane z Narodowego Centrum Krwi i porównując je z wytycznymi klinicznymi, można stwierdzić, że **polska praktyka w leczeniu nabytej hemofilii A oraz trombastenii Glanzmanna odpowiada wytycznym zagranicznym**, co zapewne przyczynia się do tego, że stosowane w Polsce terapie mają wysoką skuteczność.

Biorąc pod uwagę również to, że nabyta hemofilia A objawia się nagle ciężką skazą krwotoczną, która o 8-22% może powodować zgon z ciągu kilku tygodni, jednoznacznym kryterium leczenia jest wdrożenie szybkiej terapii, co może zwiększyć szansę uzyskania remisji. W leczeniu i przy zabiegach stosowanie FVIIa jest zalecane jako pierwsza linia leczenia, ponadto mało liczba pacjentów (1 pacjent w 2018 r.) i brak wystarczających dowodów naukowych oraz konieczność wdrożenia natychmiastowej interwencji w przypadku ciężkich krwawień oraz zabiegów uniemożliwiają zawężenie kryteriów włączenia do programu.

6. Bibliografia

| | |
|------------------------------------|---|
| Błaszczycski 1994 | Błaszczycski, A. Słownik pojęć ekonomicznych Glossary of Economic Terms. Szczecin: Znicz. 1994. |
| Choińska 2016 | Choińska B, Łaguna P., Matysiak M. Trombastenia Glanzmanna – obraz kliniczny, diagnostyka, postępowanie. <i>Nowa Pediatria</i> 4/2016, s. 179-182. |
| Dmoszyńska 2011 | Dmoszyńska A red.: <i>Wielka Interna. Hematologia. Medical Tribune Polska</i> 2011: 554-708 |
| Streif 2014 | W. Streif; R. Knöfler; W. Eberl et.al. <i>Therapy of inherited diseases of platelet function Interdisciplinary S2K guideline of the Permanent Paediatric Committee of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e. V.) Hämostaseologie</i> 2014; 34: 269–275 http://dx.doi.org/10.5482/HAMO-2014040001 received: July 2, 2014 |
| Kruse-Jarres 2013 | Kruse-Jarres R, St. Louis J, Greist A, Shapiro AD, Smith H, Chowdary P, Drebes AB, Gomperts ED, Chapman M, Mo M, Novack AD, Farin HD. <i>Treatment Of Serious Bleeds With a B-Domain Deleted Recombinant Porcine Sequence Factor VIII (OBI-1) In Patients With Acquired Hemophilia A:A Prospective Clinical Trial.</i> 2013. |
| Lorio 2017 | Lorio A. et al. <i>NSW 2013 – Ministry of Health, NSW: Management of Haemophilia and Related Bleeding Disorders.</i> 21 Aug 2013 r. |
| MASAC 2018 | Medical and Scientific Advisory Council. <i>MASAC Recommendations Concerning Products Licensed For The Treatment Of Hemophilia And Other Bleeding Disorders,</i> 04.2018 |
| Medycyna Praktyczna - Interna 2017 | Pobrano z lokalizacji Medycyna Praktyczna: http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.20 . |
| Narodowy Program 2005-2011 | <i>Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011.</i> Ministerstwo Zdrowia. |
| Narodowy Program 2019-2023 | <i>Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilie i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023.</i> Ministerstwo Zdrowia. Warszawa, 2018 r. |
| Najafzadeh 2017 | Najafzadeh M1 et al. <i>Cost-effectiveness of recombinant porcine Factor VIII (OBIZUR) for treatment of hemorrhagic events in acquired hemophilia A (AHA).</i> Poster presented at ISTH2017 DOI: 10.3252/pso.eu.ISTH2017.2017 |
| NSW 2013 | <i>NSW 2013 – Ministry of Health, NSW: Management of Haemophilia and Related Bleeding Disorders.</i> 21 Aug 2013 |
| Obarska 2019 | Obarska I. <i>Hemofilia w systemach ochrony zdrowia w Polsce i na świecie.</i> Warszawa, 22 stycznia 2019 |
| PTHiT 2008 | Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów: <i>Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia.</i> <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2008; 39(3): 565-579 |
| Solh 2015 | Tia Solh, Ashley Botsford, Melhem Solh. <i>Glanzmann's thrombasthenia: pathogenesis, diagnosis, and current and emerging treatment options.</i> <i>J Blood Med.</i> 2015; 6: 219–227. |
| Szczeklik 2014 | Zawilska K, Windyga J, Undas A: <i>Zaburzenia hemostazy.</i> W: Gajewski P, red. <i>Interna Szczeklika</i> 2014. <i>Podręcznik chorób wewnętrznych.</i> Kraków: Medycyna Praktyczna; 2014: 1736-1767 |
| Tarawah 2019 | Tarawah A, Owaidah T, Al-Mulla N, Khanani MF, Elhazmi J, Albagshi M, et al. <i>Management of Glanzmann's Thrombasthenia – Guidelines based on an expert panel consensus from gulf cooperation council countries.</i> <i>J Appl Hematol</i> 2019;10:1-9. |
| UKHCDO 2017 | Collins W, Chalmers E, Hart D, <i>Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO,</i> <i>British Journal of Haematology,</i> 2013, 162, 758–773 |

| | |
|-----------------------|--|
| Windyga 2016 | <i>Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). Acta Haematologica Polonica, 47, strony 86-114.</i> |
| Windyga 2018 | <i>Windyga J., Baran B., Odnoczko E., et al. Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2018 tom 3, nr 4, strony 175–188</i> |
| WFH 2019 | <i>WFH. Report on the annual global survey. 20th anniversary. Published by the World Federation of Hemophilia. Canada, October 2019.</i> |
| Zawilska i Krupa 2016 | <i>Zawilska, K. i Krupa, A. (2016). Systemy zarządzania i gospodarowania czynnikami krzepnięcia w Polsce i Europie. Gdańsk.</i> |

7. Spis tabel i rysunków

Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1 Definicje protokołów podawania czynnika krzepnięcia..... | 5 |
| Tabela 2 10 zasad organizacji opieki nad chorymi na hemofilię oraz stan realizacji w Polsce..... | 9 |
| Tabela 3 Liczba chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne w Polsce wykazana w bazie danych prowadzonej przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (stan na marzec 2018 roku) | 10 |
| Tabela 4 Łączna liczba chorych, którzy w 2017 roku przynajmniej raz pobrali koncentrat czynnika krzepnięcia lub desmopresynę w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” | 11 |
| Tabela 5 Liczba chorych, którzy otrzymują koncentrat czynnika krzepnięcia w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” | 11 |
| Tabela 6 Liczba oraz wartość zrealizowanych świadczeń w programie lekowym | 15 |
| Tabela 7 <i>Polska – metryczka</i> | 16 |
| Tabela 8 <i>Węgry – metryczka</i> | 17 |
| Tabela 9 Wycena świadczeń obejmujących leczenie hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych na Węgrzech | 18 |
| Tabela 10 <i>Słowenia – metryczka</i> | 19 |
| Tabela 11 <i>Szwajcaria – metryczka</i> | 20 |
| Tabela 12 Wycena świadczeń obejmujących leczenie hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych w Szwajcarii..... | 20 |
| Tabela 13 <i>Anglia – metryczka</i> | 21 |
| Tabela 14 Taryfy świadczeń hematologicznych 2018/2019 w opiece ambulatoryjnej w Anglii | 21 |
| <i>Tabela 15 Zestawienie wycen świadczeń obejmujących leczenie hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych w innych krajach</i> | 22 |
| Tabela 16 Krótki opis warunków zamówienia | 25 |
| Tabela 17 Wartości wskazane przez oferenta i oraz wartości określone w specyfikacji | 26 |
| Tabela 18 Poszczególne koszty i składowe przetargu | 26 |
| Tabela 19 Symulacja elementów oraz kosztów przetargu nr 1 | 26 |
| Tabela 20 Ryzyka związane z symulacją 1 | 27 |
| Tabela 21 Symulacja elementów oraz kosztów przetargu nr 2 | 27 |
| Tabela 22 Ryzyka związane z symulacją 2 | 27 |
| Tabela 23 Wariant nr 1 oceniający całkowity koszt oferty oraz farmakokinetykę leków | 30 |
| Tabela 24 Kryteria kwalifikacji do udziału w programie polityki zdrowotnej oraz kryteria wyłączenia z programu polityki zdrowotnej: moduł 1 | 32 |
| Tabela 25 Dane dotyczące czynników stosowanych w leczeniu nabytej hemofilii A oraz trombastenii Glanzmanna | 34 |
| Tabela 26 Wytyczne kliniczne odnoszące się do postępowania w trombastenii Glanzmanna (Tarawah 2019) | 36 |
| Tabela 27. Wytyczne kliniczne odnoszące się do postępowania w nabytej hemofilii A | 38 |

Spis rysunków

| | |
|---|----|
| Rysunek 1 Stosowanie czynnika IX rekombinowanego vs osoczopochodnego w poszczególnych województwach | 12 |
| Rysunek 2 Stosowanie czynnika VIII rekombinowanego vs osoczopochodnego w poszczególnych województwach | 12 |
| Rysunek 3. Średnie zużycie czynnika VIII (IU/capita) w Europie, w 2018 roku (WFH 2019). | 13 |
| <i>Rysunek 4. Średnie zużycie czynnika IX (IU/capita) w Europie, w 2018 roku (WFH 2019).</i> | 14 |
| Rysunek 5 Krotność realizacji w województwach, 2018 r. | 15 |
| Rysunek 6. Liczba lekarzy wg dziedziny specjalizacji zarejestrowanych w okręgowych rejestrach lekarzy. | 16 |