

IV CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWJ, KRYTERIA KWALIFIKACJI I WYŁĄCZENIA Z PROGRAMU, PLANOWANE INTERWENCJE

1. Populacja docelowa

Programem zostaną objęci chorzy z rozpoznaniem wrodzonych lub nabytych skaz krwotocznych wymienionych w dalszej części niniejszego *Programu*. Do Programu zostaną włączeni także pacjenci w trakcie diagnostyki, u których istnieje silne podejrzenie skazy krwotocznej, gdyż w pewnych sytuacjach niezastosowanie natychmiastowego leczenia może doprowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia zdrowia lub nawet zgonu pacjenta.

W Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHiT) w Warszawie prowadzony jest od 1991 r. komputerowy spis chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne. **Do 15 grudnia 2017 r. znalazło się w nim łącznie 6083 osoby.** Rzeczywista liczba pacjentów kwalifikujących się do objęcia programem jest z pewnością większa albowiem spis prowadzony w IHiT obejmuje jedynie dane z tych ośrodków, które dobrowolnie zgłaszają nowo rejestrowane przypadki skaz krwotocznych. Wyłącznie poprzez utworzenie ogólnopolskiego obowiązkowego rejestru chorych na skazy krwotoczne możliwe będzie ściśle monitorowanie rzeczywistej liczby pacjentów z jednostkami chorobowymi wymienionymi w *Programie*.

2. Kryteria kwalifikacji do Programu oraz wyłączenia z Programu

Uwaga: pacjent może być jednocześnie zakwalifikowany do więcej niż jednego modułu leczenia, jeżeli stale lub okresowo spełnia kryteria włączenia do każdego z nich.

A. HEMOFILIA A i B

1. Leczenie substytucyjne w hemofilii A i B

2. Leczenie epizodyczne („na żądanie”) w hemofilii A i B

Kryteria kwalifikacji:

- a) hemofilia A lub
- b) hemofilia B lub
- c) uzasadnione podejrzenie hemofilii A lub B poparte wywiadem rodzinnym oraz wynikiem oznaczenia APTT, w czasie oczekiwania na wynik oznaczenia aktywności czynnika VIII i IX lub
- d) kobieta – nosicielka hemofilii A lub B z aktywnością czynnika VIII lub IX bliską dolnej granicy normy (w przedziale 50-60%) oraz dodatnim wywiadem krwotocznym
- e) pacjent po skutecznej eradykacji inhibitora (immunotolerancji, ITI)

Kryteria wyłączenia:

- a) stwierdzenie obecności inhibitora o aktualnie wysokim mianie (powyżej 5 j.B./ml) lub w mianie niższym przy braku reakcji na czynnik VIII lub IX
- b) ustąpienie skazy krwotocznej lub zgon

3. Profilaktyka wtórna w hemofilii A i B

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie ciężkiej hemofilii A lub B lub w uzasadnionych przypadkach klinicznych (ciężki przebieg kliniczny, np. krwawienia do stawów) w umiarkowanej i łagodnej hemofilii A i B
- b) w przypadku toczącej się wtórnej profilaktyki można ją kontynuować.
- c) pacjent po skutecznej ITI

Kryteria wyłączenia:

- a) stwierdzenie obecności inhibitora o wysokim mianie (powyżej 5 j.B./ml) lub w mianie niższym przy braku reakcji na czynnik VIII lub IX.
- b) ustąpienie skazy krwotocznej lub zgon

4. Profilaktyka trzeciorzędowa w hemofilii A i B

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie hemofilii A lub B oraz
- b) przebieg kliniczny uzasadniający stosowanie długoterminowej profilaktyki, np. przebycie samoistnego krwawienia zagrażającego życiu albo występowanie krwawień samoistnych. W przypadku toczącej się profilaktyki trzeciorzędowej można ją kontynuować.

Kryteria wyłączenia:

- a) stwierdzenie obecności inhibitora o wysokim mianie (powyżej 5 j.B./ml) lub w mianie niższym przy braku reakcji na czynnik VIII lub IX
- b) ustąpienie skazy krwotocznej lub zgon

5. Okresowa profilaktyka w hemofilii A i B

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie hemofilii A lub B oraz
- b) sytuacja kliniczna wymagająca zastosowania czasowej profilaktyki krwawień, np. leczenie zapalenia maziówki stawu, nawracające krwawienia w tej samej lokalizacji, fizjoterapia, okres zwiększonego wysiłku fizycznego, operacja chirurgiczna lub zabieg inwazyjny.

Kryteria wyłączenia:

- a) stwierdzenie obecności inhibitora w wysokim mianie (powyżej 5 j.B./ml) lub w mianie niższym przy braku reakcji na czynnik VIII/IX.
- b) ustąpienie skazy krwotocznej lub zgon

6. Stosowanie desmopresyny (DDAVP) w hemofilii A

Kryteria kwalifikacji:

rozpoznanie łagodnej lub umiarkowanej postaci hemofilii A, pod warunkiem uzyskania pozytywnego efektu działania desmopresyny po dawce testowej, przy braku przeciwwskazań do desmopresyny, każdorazowo przez czas nieprzekraczający 3-5 kolejnych dni

Kryteria wyłączenia:

- a) brak odpowiedzi na desmopresynę
- b) nietolerancja desmopresyny
- c) przeciwwskazania do stosowania desmopresyny
- d) ustąpienie skazy krwotocznej lub zgon

B. HEMOFILIA A i B POWIKŁANA INHIBITOREM

1. Leczenie krwawień w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem

1.1 Leczenie epizodyczne („na żądanie”) w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem

Kryteria kwalifikacji:

- a) pacjenci z silną odpowiedzią immunologiczną, tj. miano przeciwciał ≥ 5 j.B./ml stale lub po wstrzyknięciu cz. VIII/cz. IX,
- b) pacjenci ze słabą odpowiedzią immunologiczną tj. miano przeciwciał stale na niskim poziomie < 5 j.B./ml.

Kryteria wyłączenia:

- a) eliminacja inhibitora
- b) ustąpienie skazy krwotocznej lub zgon

2. Długoterminowa profilaktyka krwawień w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem

Kryteria kwalifikacji:

- a) pacjenci z silną odpowiedzią immunologiczną, tj. miano przeciwciał ≥ 5 j.B./ml stale lub po wstrzyknięciu cz. VIII/cz. IX,
- b) pacjenci ze słabą odpowiedzią immunologiczną tj. miano przeciwciał stale na niskim poziomie < 5 j.B./ml.
- c) nawracające krwawienia do stawów, mięśni i o innej lokalizacji lub przebyte samoistnego krwawienia zagrażającego życiu lub
- d) oczekiwanie na zmniejszenie miana inhibitora przed włączeniem do programu wywołania tolerancji immunologicznej lub
- e) profilaktyka krwawień w trakcie wywoływania tolerancji immunologicznej,
- f) w przypadku toczącej się profilaktyki wtórnej lub trzeciorzędowej można ją kontynuować.

Kryteria wyłączenia

- a) eliminacja inhibitora
- b) ustąpienie skazy krwotocznej lub zgon

3. Program wywołania immunotolerancji (ITI) w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem

Kryteria kwalifikacji:

pacjenci z hemofilią powikłaną inhibitorem zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie leczenia i profilaktyki krwawień w hemofilii A i B oraz pokrewnych skazach krwotocznych.

Kryteria wyłączenia:

- a) osiągnięcie immunotolerancji (IT) w ciężkiej postaci hemofilii A definiowane jako zmniejszenie miana inhibitora poniżej granicy wykrywalności oraz brak odpowiedzi anamnestycznej po kolejnych ekspozycjach na cz. VIII i dobry efekt kliniczny stosowania koncentratu FVIII. Po uzyskaniu IT stosuje się bezterminową profilaktykę krwawień, najczęściej podając koncentrat czynnika VIII 3 razy w tygodniu,
- b) stan IT w hemofilii B rozumiany jako wyeliminowanie inhibitora wykazane w teście Bethesda oraz wykazanie skuteczności klinicznej wstrzyknięć koncentratu cz. IX. Po uzyskaniu IT stosuje się bezterminową profilaktykę krwawień, najczęściej podając koncentrat cz. IX 2-3 razy w tygodniu.

C. NABYTA HEMOFILIA A

1. Leczenie hemostatyczne

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie nabytej hemofilii A lub
- b) uzasadnione podejrzenie nabytej hemofilii A (izolowane przedłużenie APTT oraz typowy obraz kliniczny, w oczekiwaniu na wyniki badań potwierdzających rozpoznanie) w sytuacji konieczności leczenia hemostatycznego z powodu zagrożenia zdrowia lub życia.

Kryteria wyłączenia:

- a) uzyskanie remisji choroby (cz. VIII $> 50\%$ oraz miano inhibitora $< 0,6$ j.B./ml oraz brak objawów skazy krwotocznej)
- b) zgon

2. Eradykacja inhibitora (immunotolerancja)

Kryteria kwalifikacji:

- a) nabyta hemofilia A,
- b) niepowodzenie leczenia immunosupresyjnego.

Kryteria wyłączenia:

- a) przeciwwskazania do leczenia eradykującego inhibitor,

- b) uzyskanie remisji choroby (cz. VIII > 50% oraz miano inhibitora < 0,6 j.B./ml)
- c) zgon

D. CHOROBA VON WILLEBRANDA

1. Leczenie choroby von Willebranda

1.1. Leczenie koncentratami czynników krzepnięcia:

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie choroby von Willebranda lub uzasadnione podejrzenie choroby von Willebranda poparte wywiadem rodzinnym oraz obrazem klinicznym, w czasie oczekiwania na wynik oznaczenia aktywności i stężenia czynnika von Willebranda (vWF), lub graniczna aktywność czynnika vWF u osoby z dodatnim wywiadem krwotocznym,
- b) brak możliwości stosowania desmopresyny (z powodu typu 3 choroby, braku odpowiedzi w teście z desmopresyną, nietolerancji desmopresyny, przeciwwskazań medycznych lub zakresu operacji bądź natężenia krwawienia) lub konieczność stosowania leczenia hemostatycznego powyżej 3-5 dni u osób chorych na chorobę von Willebranda leczonych desmopresyną.

Kryteria wyłączenia:

- a) obecność inhibitora czynnika von Willebranda.
- b) zgon

1.2. Stosowanie desmopresyny w chorobie von Willebranda

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie łagodnej postaci choroby von Willebranda lub graniczna aktywność czynnika von Willebranda u osoby z dodatnim wywiadem krwotocznym, pod warunkiem uzyskania pozytywnego efektu działania desmopresyny po dawce testowej.

Kryteria wyłączenia:

- a) brak odpowiedzi na desmopresynę,
- b) nietolerancja desmopresyny,
- c) przeciwwskazania do stosowania desmopresyny
- d) zgon

2. Profilaktyka krwawień w chorobie von Willebranda

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie choroby von Willebranda,
- b) nawrotowe krwawienia do stawów, nawracające krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia z nosa, jamy ustnej i inne nawracające krwawienia wymagające częstego leczenia substytucyjnego lub krwotoczne i/lub przedłużające się krwawienia miesięczne lub stan po krwawieniu zagrażającym życiu

Kryteria wyłączenia:

- a) obecność inhibitora czynnika von Willebranda
- b) zgon

3. Choroba von Willebranda powikłana alloprzeciwciałami wobec czynnika von Willebranda

Kryteria kwalifikacji:

- a) stwierdzenie obecności alloprzeciwciał wobec czynnika von Willebranda u osoby chorej na wrodzoną chorobę von Willebranda.

Kryteria wyłączenia:

- a) eliminacja inhibitora czynnika von Willebranda
- b) zgon

E. Nabyty zespół von Willebranda

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie nabytego zespołu von Willebranda.

Kryteria wyłączenia:

- a) remisja choroby (normalizacja aktywności czynnika von Willebranda i czynnika VIII)
- b) zgon

F. Niedobory fibrynogenu

Afibrynogenemia

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie wrodzonej afibrynogenemii.

Kryteria wyłączenia:

- a) zgon

UWAGA: decyzja o prowadzeniu profilaktyki krwawień należy do lekarza prowadzącego na podstawie przebiegu klinicznego choroby.

Hipo-/dys-fibrynogenemia

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie wrodzonej hipofibrynogenemii lub dysfibrynogenemii.

Kryteria wyłączenia:

- a) zgon

UWAGA: decyzja o prowadzeniu profilaktyki krwawień należy do lekarza prowadzącego na podstawie przebiegu klinicznego choroby.

G. Niedobór protrombiny

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie wrodzonego lub nabytego niedoboru protrombiny

Kryteria wyłączenia:

- a) zgon lub wyleczenie skazy krwotocznej

UWAGA: decyzja o prowadzeniu profilaktyki krwawień należy do lekarza prowadzącego na podstawie przebiegu klinicznego choroby.

H. Niedobór czynnika V, niedobór czynnika V powikłany inhibitorem (alloprzeciwciała) wobec cz. V oraz nabyty inhibitor (autoopreściwciała) czynnika V

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie wrodzonego niedoboru cz. V w przypadku braku odpowiedzi na FFP i KKP lub w przypadku wytworzenia inhibitora cz. V
- b) rozpoznanie nabytego niedoboru cz. V (na tle autoopreściwciał).

Kryteria wyłączenia:

- a) ustąpienie skazy krwotocznej lub zgon

UWAGA: decyzja o prowadzeniu profilaktyki krwawień należy do lekarza prowadzącego na podstawie przebiegu klinicznego choroby.

I. Niedobór czynnika VII (hypoprokonwertynemia)

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie wrodzonego niedoboru czynnika VII.

Kryteria wyłączenia:

- a) zgon

UWAGA: decyzja o prowadzeniu profilaktyki krwawień należy do lekarza prowadzącego na podstawie przebiegu klinicznego choroby.

J. Niedobór czynnika X

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie wrodzonego lub nabytego niedoboru cz. X.

Kryteria wyłączenia:

- a) zgon lub wyleczenie skazy krwotocznej

UWAGA: decyzja o prowadzeniu profilaktyki krwawień należy do lekarza prowadzącego na podstawie przebiegu klinicznego choroby.

K. Niedobór czynnika XI

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie wrodzonego lub nabytego niedoboru czynnika XI

Kryteria wyłączenia:

- a) zgon

UWAGA: decyzja o prowadzeniu profilaktyki krwawień należy do lekarza prowadzącego na podstawie przebiegu klinicznego choroby.

L. Niedobór czynnika XIII

Kryteria kwalifikacji do bezterminowej profilaktyki krwawień i leczenia na żądanie:

- a) rozpoznanie wrodzonego lub nabytego niedoboru czynnika XIII

Kryteria wyłączenia:

- a) zgon

Ł. Złożony niedobór czynnika V i czynnika VIII

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie wrodzonego złożonego niedoboru czynnika VIII i czynnika V

Kryteria wyłączenia:

- a) zgon

UWAGA: decyzja o prowadzeniu profilaktyki krwawień należy do lekarza prowadzącego na podstawie przebiegu klinicznego choroby.

M. Złożony wrodzony niedobór czynnika II, czynnika VII, czynnika IX i czynnika X

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie wrodzonego złożonego niedoboru czynnika II, czynnika VII, czynnika IX i czynnika X.

Kryteria wyłączenia:

- a) zgon

UWAGA: decyzja o prowadzeniu profilaktyki krwawień należy do lekarza prowadzącego na podstawie przebiegu klinicznego choroby.

N. Obecność inhibitora czynnika II, VII, X, XI lub XIII (allo- lub autoprzeciwciał)

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie inhibitora czynnika II, V, VII, X, XI lub XIII (allo- lub auto-przeciwciał)

Kryteria wyłączenia:

- a) eradykacja inhibitora
- b) zgon lub wyleczenie skazy krwotocznej

UWAGA: decyzja o prowadzeniu profilaktyki krwawień należy do lekarza prowadzącego na podstawie przebiegu klinicznego choroby.

O. Trombastenia Glanzmanna

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie trombastenii Glanzmanna.

Kryteria wyłączenia:

- a) zgon

UWAGA: decyzja o prowadzeniu profilaktyki krwawień należy do lekarza prowadzącego na podstawie przebiegu klinicznego choroby.

P. Zespół Bernarda-Souliera

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie zespołu Bernarda-Souliera.

Kryteria wyłączenia:

- a) zgon

UWAGA: decyzja o prowadzeniu profilaktyki krwawień należy do lekarza prowadzącego na podstawie przebiegu klinicznego choroby.

R. Inne łagodne wrodzone trombocytopatie

Kryteria kwalifikacji:

- a) rozpoznanie trombocytopatii innej niż trombastenii Glanzmanna i zespół Bernarda-Souliera

Kryteria wyłączenia:

- a) zgon

UWAGA: decyzja o prowadzeniu profilaktyki krwawień należy do lekarza prowadzącego na podstawie przebiegu klinicznego choroby.

3. Planowane interwencje

- Zakup i dystrybucja (w tym dostawy domowe) koncentratów czynników krzepnięcia, w przyszłości nowych leków stanowiących tzw. terapię niesubstytucyjną do profilaktyki i leczenia krwawień.
- Zakup osprzętu dla pacjentów wymagających centralnego dostępu żylnego (porty lub cewniki).
- Utworzenie sieci Podstawowych i Specjalistycznych Ośrodków Leczenia Chorych na Hemofilię.
- Utworzenie narodowego rejestru chorych na skazy krwotoczne.
- Powołanie Rady Ośrodków.
- Optymalizacja systemu udzielania pomocy chorym na skazy krwotoczne w stanach nagłych.
- Szkolenia personelu medycznego realizującego program (lekarze pielęgniarki, ratownicy medyczni, fizjoterapeuci, psycholodzy pracownicy socjalni).

4. Sposób udzielania świadczeń

- Zakup koncentratów czynników krzepnięcia i innych noworejestrowanych leków dla chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne w ilościach wskazanych w **tabeli 2**, przygotowany w oparciu o kosztorys Programu na lata 2019-2023 dokonywany będzie przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, zgodnie z przepisami ustawy z dnia 29 stycznia 2004 r. „Prawo zamówień publicznych” (Dz. U. z 2004 r. Nr 19, poz.177, Dz. U. z 2007 r. Nr 223, poz.1655, Dz. U. z 2008 r. Nr 171, poz. 1058).

Tabela 2. Ilości koncentratów czynników krzepnięcia oraz desmopresyny w kolejnych latach trwania programu oraz środki niezbędne na ich sfinansowanie (kalkulacja wg średnich cen zakupu osiągniętych w postępowaniach przetargowych w 2017 r.)

Nazwa koncentratu czynnika	2019	2020	2021	2022	2023
Koncentrat czynnika VIII (j.m.)	200 mln	225 mln	250 mln	280 mln	290 mln
Koncentrat rekombinowanego czynnika VIII (j.m.)	1,5	2,5	4,0	8,0	14,0

	mln	mln	ml	mln	mln
Koncentrat rekombinowanego czynnika VIII wieprzowego (j.m.)	1,0 mln	1,2 mln	1,5 mln	1,8 mln	2,0 mln
Koncentrat czynnika IX (j.m.)	28,0 mln	32,0 mln	36,0 mln	38,0 mln	40,0 mln
Koncentrat rekombinowanego czynnika IX (j.m.)	450 tyś.	700 tyś.	1,0 mln	1,5 mln	2,0 mln
Koncentrat czynnika VIII zawierający czynnik von Willebranda (j.m.), w tym zawierający czynnik von Willebranda (vWF:Rco) w stosunku do czynnika VIII (FVIII) >1,0	10,0 mln	12,0 mln	12,5 mln	13,5 mln	15,0 mln
Koncentrat czynnika VIII zawierający czynnik von Willebranda (j.m.), w tym zawierający czynnik von Willebranda (vWF:Rco) w stosunku do czynnika VIII (FVIII) >2,0	10,0 mln	11,0 mln	12,0 mln	13,0 mln	14,0 mln
koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC) (j.)	1,0 mln	1,1 mln	1,2 mln	1,35 ml	1,5 mln
Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) (j.m.)*	22,5 mln	25,0 mln	30,0 mln	32,5 mln	35,0 mln
Koncentrat czynnika VII (j.m.)	650 tyś.	650 tyś.	700 tyś.	700 tyś.	750 tyś.
Koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa (g)*	31,0	33,5	35,0	37,5	40,0
Koncentrat fibrynogenu (g)	250	275	300	330	350
Koncentrat czynnika XIII (j.m.)	180 tyś.	200 tyś.	225 tyś.	250 tyś.	275 tyś.
Desmopresyna amp. po 4 µg (amp.)	2,25 tyś.	2,5 tyś.	2,75 tyś.	3,0 tyś.	3,25 tyś.
Desmopresyna aerozol donosowy po 150 µg dawka (opak.)	550	600	650	700	750
Razem około (PLN) (mln)					

*) w przypadku skutecznego eliminowania inhibitorów w ramach programu ITI oraz wprowadzania do stosowania w Polsce tzw. terapii niesubstytucyjnej, w tym nowozarejestrowanego w USA leku Hemlibra (emicizumab) można założyć, że ilość leków omijających będzie mniejsza niż wymieniona w tabeli

Wskaźniki zużycia koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX w 2023 roku powinny osiągnąć następujące wartości:

- > 8 j.m. czynnika VIII na 1 mieszkańca Polski,
- > 1,0 j.m. czynnika IX na 1 mieszkańca Polski

- b.** Dystrybucja koncentratów czynników krzepnięcia i innych nowo rejestrowanych leków dla chorych na hemofilię i inne skazy krwotoczne odbywać się będzie przez Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Regionalne Centra zapewnią właściwe warunki do przechowywania koncentratów, całodobowy dostęp do koncentratów oraz będą prowadziły ich nieodpłatną dystrybucję do Podstawowych i Specjalistycznych Ośrodków Leczenia Chorych na Hemofilię, klinik i oddziałów szpitalnych. Wprowadzone zostaną także dostawy domowe koncentratów.
- c.** Kwalifikacja chorych do Programu, wydawanie zapotrzebowań na koncentraty czynników krzepnięcia / wydawanie koncentratów czynników krzepnięcia oraz udzielanie świadczeń zdrowotnych odbywać się będzie w Podstawowych i Specjalistycznych Ośrodkach Leczenia Chorych na Hemofilię.
- d.** Podstawowe i Specjalistyczne Ośrodki Leczenia Chorych na Hemofilię będą zobowiązane do prowadzenia rejestru chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne, monitorowania wyników leczenia w swoim rejonie oraz prowadzenia szkoleń dla personelu medycznego.
- e.** Zostanie wprowadzona strategia postępowania z chorymi na skazy krwotoczne w stanach nagłych dla SOR i ZRM i IP.
- f.** Rada Ośrodków będzie prowadziła nadzór nad realizacją Programu oraz przeprowadzała jego ewentualne modyfikacje.

5.Sposób zakończenia udziału w Programie

Zakończenie udziału w Programie nastąpi w przypadku:

- a. Wyleczenia skazy krwotocznej (np. w następstwie terapii genowej lub w wybranych przypadkach po transplantacji wątroby).
- b. Zgonu chorego.