lonafarnib

**LECZENIE PACJENTÓW Z ZESPOŁEM PROGERII HUTCHINSONA-GILFORDA (HGPS) LUB PROGEROIDOWĄ LAMINOPATIĄ (PL) Z WADLIWĄ OBRÓBKĄ PRELAMIN (ICD-10: E34.8)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| W ramach programu lekowego pacjentom z zespołem progerii Hutchinsona-Gilforda (HGPS) lub progeroidową laminopatią (PL) z wadliwą obróbką prelamin udostępnia się terapię lonafarnibem zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.  Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Zespołu Progerii Hutchinsona-Gilforda i Progeroidowej Laminopatii z Wadliwą Obróbką Prelamin powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.   1. **Kryteria kwalifikacji**    * + 1. wiek 12 miesięcy i powyżej;        2. potwierdzone genetycznie rozpoznanie (sekwencjonowanie genu LMNA metodą Sangera lub - preferencyjnie - NGS; w przypadku NGS z potwierdzeniem mutacji metodą Sangera):           1. zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda (klasyczna heterozygotyczna mutacja w pozycji c.1824C>T skutkująca syntezą i gromadzeniem progeryny lub mutacja w eksonie/intronie 11, która wg algorytmów predykcyjnych może skutkować skróceniem białka laminy A i syntezą białka podobnego do progeryny)   albo   * + - * 1. progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin wskutek homozygotycznej mutacji genu ZMPSTE24 lub złożonej heterozygotycznej mutacji genu ZMPSTE24, przy czym mutacje typu missense dadzą fenotyp dysplazji żuchwowo-obojczykowej typu B (MADB, cięższa niż MADA, związana głównie z mutacją LMNA w hotspot w pozycji c.1580), zaś mutacje typu loss of function lub null dadzą fenotyp dermopatii restrykcyjnej (tu lokuje się też hotspotowa insercja w 9 eksonie ZMPSTE24);       1. potwierdzona obecność:          1. heterozygotycznej mutacji genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny   lub   * + - * 1. homozygotycznej mutacji genu ZMPSTE24   lub   * + - * 1. złożonej heterozygotycznej mutacji genu ZMPSTE24;       1. potwierdzona obecność mutacji G608G w genie lamina A;       2. wynik testu APC > 1000/ml;       3. wykonanie 5 pomiarów masy ciała w ciągu ostatniego roku i posiadanie ich wyników potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta;       4. brak przeciwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);       5. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;       6. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;       7. wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią;       8. zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL.   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * + 1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzonej podczas badania monitorującego skuteczność terapii po każdych kolejnych 12 miesiącach terapii, rozumianej jako:   przyrost masy ciała o < 50% w porównaniu do wyjściowego tempa przyrostu,  < 3% procentowy wzrost gęstości mineralnej kości od stanu wyjściowego w co najmniej 1 miejscu,  pogorszenie lub brak poprawy wskaźników stanu sercowo-naczyniowego.   * + - 1. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;       2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;       3. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;       4. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;       5. okres ciąży lub karmienia piersią;       6. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. | 1. **Dawkowanie**    1. **Leczenie początkowe**   Zalecana dawka początkowa **lonafarnibu** to 115 mg/m2 pc. przyjmowana doustnie dwa razy na dobę.  Dawki należy przyjmować w odstępie około 12 godzin (rano i wieczorem).  Zalecana dawka początkowa i schemat podawania dla dawki wynoszącej 115 mg/m2 pc. (w zależności od pola pc.), zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).   * 1. **Leczenie podtrzymujące**   Po 4 miesiącach leczenia z zastosowaniem dawki początkowej wynoszącej 115 mg/ m2 pc. dwa razy na dobę, dawkę **lonafarnibu** należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 150 mg/m2 pc. dwa razy na dobę.  Dawki należy przyjmować w odstępie około 12 godzin (rano i wieczorem).  Zalecana dawka podtrzymująca i schemat podawania dla dawki wynoszącej 150 mg/m2 pc. (w zależności od pola pc.), zgodnie z aktualną ChPL.  Dawki należy przyjmować w odstępie około 12 godzin (rano i wieczorem).   1. **Modyfikacja dawkowania**   Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną ChPL. | 1. **Badania przy kwalifikacji**     * + 1. badanie potwierdzające:           1. zespół progerii Hutchinsona-Gilforda,   albo   * + - * 1. progeroidową laminopatię z wadliwą obróbką prelamin;       1. badanie potwierdzające obecność:          1. heterozygotycznej mutacji genu LMNA z gromadzeniem białka podobnego do progeryny   lub   * + - * 1. homozygotycznej mutacji genu ZMPSTE24   lub   * + - * 1. złożonej heterozygotycznej mutacji genu ZMPSTE24;       1. badanie potwierdzające obecność mutacji G608G w genie laminatu A;       2. badanie mutacji genu APC;       3. morfologia krwi;       4. oznaczenie APTT/czasu protrombinowego (PT);       5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;       6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;       7. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;       8. oznaczenie wskaźnika GFR,       9. oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;       10. oznaczenie stężenia kwasu moczowego we krwi;       11. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).  1. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**    * + 1. morfologia krwi;        2. oznaczenie APTT/czasu protrombinowego (PT);        3. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        4. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        5. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;        6. oznaczenie wskaźnika GFR;        7. oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;        8. oznaczenie stężenia kwasu moczowego we krwi;        9. kontrola okulistyczna;        10. elektrokardiografia (EKG) – w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanie silnego lub słabego inhibitora CYP3A;        11. ścisłe monitorowanie ewentualnego nasilenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.   Badania wskazane w pkt 1-10 wykonuje się raz do roku.   1. **Monitorowanie skuteczności leczenia**    * + 1. badanie przyrostu masy ciała;        2. EKG;        3. badanie gęstości mineralnej kości;        4. oznaczenie stężeni wapnia w surowicy.   Badania 1 – 3 wykonuje się raz do roku.  Badanie 4 wykonuje się bezpośrednio po infuzji i 1–2 dni po infuzji.  Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie.  **Oczekiwane korzyści zdrowotne:**   * + - 1. poprawa przyrostu masy ciała o > 50% w porównaniu do wyjściowego tempa przyrostu;       2. ≥ 3% procentowy wzrost gęstości mineralnej kości od stanu wyjściowego do zakończenia leczenia w co najmniej 1 miejscu;       3. poprawa wskaźników stanu sercowo-naczyniowego;       4. przeżycie całkowite (OS).   Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny.  Dane gromadzone są w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.   1. **Monitorowanie programu**    * + 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;        2. uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności określonych w pkt. 3.;        3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |