Załącznik B.152.FM.

**LECZENIE PACJENTÓW Z POSTĘPUJĄCĄ RODZINNĄ CHOLESTAZĄ WEWNĄTRZWĄTROBOWĄ (PFIC) (ICD-10: K76.8)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| W programie finansuje się leczenie następującymi substancjami:   * + - 1. *odewiksybat*,   zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.   1. **Kryteria kwalifikacji:**    * + 1. kliniczne rozpoznanie PFIC typu 1 lub PFIC typu 2;        2. wiek 6 m.ż. i powyżej;        3. potwierdzenie genetyczne PFIC-1 (w genie *ATP8B1*) lub PFIC-2 (w genie *ABCB11*);        4. masa ciała powyżej 5 kg;        5. podwyższone stężenie kwasów żółciowych w surowicy (s-BA) (≥100 μmol/l);        6. w wywiadzie uporczywy świąd tj. wynik w skali ObsRO ≥ 2 w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do programu;        7. nieskuteczność kwasu ursodeoksycholowego oraz brak odpowiedzi na jeden z leków stosowanych w leczeniu świądu u pacjentów z chorobami cholestatycznymi (żywice jonowymienne, fibraty, ryfampicyna, naltrekson);        8. zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego – dotyczy pacjentów w wieku prokreacyjnym.   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni *odewiksybatem* w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.   1. **Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu**    * + 1. patologiczne zmiany genu ABCB11, które przewidują całkowity brak funkcji BSEP;        2. obecność lub występujące w przeszłości inne rodzaje chorób wątroby, w tym między innymi:           1. atrezja dróg żółciowych wszelkiego rodzaju,           2. łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobowa, na którą wskazuje jakikolwiek wywiad z prawidłowymi SBA,           3. podejrzenie lub potwierdzony w badaniach obrazowych rak wątroby lub przerzuty do wątroby,           4. histopatologia w biopsji wątroby, która sugeruje alternatywną etiologię cholestazy niezwiązaną z PFIC;        3. trwająca lub w historii choroby obecność jakiejkolwiek innej choroby lub stanu, który zakłóca wchłanianie, dystrybucję, metabolizm (w szczególności metabolizm kwasów żółciowych) lub wydalanie leków w jelicie, w tym między innymi nieswoiste zapalenie jelit;        4. trwająca lub przebyta w historii choroby przewlekła (tj. >3 miesiące) biegunka wymagająca podania płynów dożylnych lub interwencji żywieniowej w celu leczenia biegunki lub jej następstw;        5. przebycie zabiegu chirurgicznego mającego na celu odprowadzenie zewnętrzne/wewnętrzne żółci (typu PIBD, PEBD), który okazał się skuteczny.   Ocenę skuteczności zabiegu chirurgicznego powinno się wykonać nie wcześniej niż 4-6 tygodni od zabiegu. W przypadku potwierdzenia nieskuteczności zabiegu chirurgicznego (bez określania kryterium czasu) – możliwe jest zastosowania leczenia *odewiksybatem* w zależności od indywidualnej oceny lekarza;   * + - 1. wcześniejszy przeszczep wątroby lub przeszczep wątroby zaplanowany w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia;       2. niewyrównana choroba wątroby, koagulopatia, wywiad lub obecność klinicznie istotnego wodobrzusza, krwotoku żylakowego lub encefalopatii;       3. międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) >1,4;       4. stężenie AlAT w surowicy >10 × górna granica normy (GGN) w badaniu wstępnym;       5. stężenie AlAT w surowicy >15 × GGN w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 6 miesięcy;       6. całkowita bilirubina >10 × GGN w badaniu wstępnym.  1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu Świadczeniobiorcy z programu.  Pacjenci, którzy nie wykazują korzyści klinicznych po 6 miesiącach ciągłego leczenia w programie, zgodnie z pkt. 3. Ocena skuteczności leczenia, zostają z niego wyłączeni.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * + 1. brak skuteczności leczenia stwierdzony na podstawie oceny głównych wskaźników efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zgodnie z treścią pkt. 3. Ocena skuteczności leczenia;        2. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;        3. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;        4. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;        5. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów. | 1. **Dawkowanie**   Dawkowanie *odewiksybatu* w programie i modyfikacja leczenia – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.  Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu PFIC. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia**    * + 1. ocena parametrów czynności wątroby:           1. stężenie kwasów żółciowych (TBA; Total bile acids),           2. aminotransferaza asparaginianowa (AspAT),           3. aminotransferaza alaninowa (AlAT),           4. gamma-glutamylotransferaza (GGTP),           5. fosfataza alkaliczna (ALP),           6. alfa-fetoproteina (AFP)           7. bilirubina całkowita;        2. ocena stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A, D, E;        3. ocena międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR);        4. badania obrazowe wątroby wg decyzji lekarza prowadzącego;        5. badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby - elastografia wątroby lub oznaczenie wskaźników APRI lub FIB-4;        6. potwierdzenie w badaniach genetycznych PFIC-1 w genie *ATP8B* lub PFIC-2 w genie *ABCB11.* 2. **Monitorowanie leczenia i bezpieczeństwa**     * + 1. zaburzenia czynności wątroby:           1. okresowe badania czynności wątroby wykonywane co 3 miesiące u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w tym:   stężenie kwasów żółciowych (TBA; Total bile acids),  aminotransferaza asparaginianowa (AspAT),  aminotransferaza alaninowa (AlAT),  gamma-glutamylotransferaza (GGTP),  fosfataza alkaliczna (ALP),  bilirubina całkowita,  inne badanie w razie wskazań klinicznych;   * + - 1. biegunka:          1. regularne monitorowanie w celu odpowiedniego nawodnienia u pacjentów, u których występuje biegunka;       2. ciąża:          1. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;       3. ocena witamin rozpuszczalnych w tłuszczach:          1. kontrolowanie stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.  1. **Ocena skuteczności leczenia**   Skuteczność leczenia *odewiksybatem* oceniana jest na podstawie:   * + - 1. stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi – za skuteczne uznaje się leczenie jeśli nastąpi zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiągnięcie stężenie ≤70 μmol/l (28,6 μg/ml);       2. oceny świądu wg skali specyficznej dla schorzenia wg obserwatora (ObsRO) – za skuteczne uznaje się leczenie wówczas gdy ocena świądu stanowi wynik ≤1 lub poprawa o co najmniej 1 punkt względem stanu wyjściowego (oceny świądu przeprowadzane są rano i wieczorem, stosując 5-punktową skalę Albireo ObsRO (0–4));       3. oceny konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego mającego na celu odprowadzenie zewnętrzne/wewnętrzne żółci (typu PIBD, PEBD) lub przeszczepienia wątroby - za skuteczne uznaje się leczenie w trakcie którego nie jest konieczne wykonanie zabiegu chirurgicznego mającego na celu odprowadzenie zewnętrzne/wewnętrzne żółci (typu PIBD, PEBD) lub przeszczepienia wątroby;       4. oceny progresji w zakresie zwłóknienia wątroby metodą elastografii lub APRI lub FIB-4 – za skuteczne uznaje się leczenie w trakcie którego nie dochodzi do progresji zwłóknienia w ocenie lekarza prowadzącego mającego doświadczenie w leczeniu PFIC.   Określenie stopnia zwłóknienia wątroby powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.  Powyższe badania laboratoryjne i obrazowe wykorzystywane do oceny skuteczności leczenia *odewiksybatem* wykonuje się w 3 oraz 6 miesiącu od rozpoczęcia terapii, a następnie co 3 miesiące.  Odpowiedź kliniczna na leczenie *odewiksybatem*, definiowana jest jako spełnienie jednego z warunków określonych w punktach 1-2, przy jednoczesnym spełnieniu łącznie warunków określonych w punktach 3-4.   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:           1. stężenia kwasów żółciowych w surowicy,           2. ocena świądu oraz jakości snu w skali ObsRO,           3. zmiany stężenia wyszczególnionych w powyższych pkt. parametrów laboratoryjnych,           4. konieczność/brak konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego,           5. ocena stopnia zwłóknienia wątroby;        3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ. |