Załącznik B.158.FM.

**LECZENIE CHORYCH Z NIEDOBOREM KWAŚNEJ SFINGOMIELINAZY (ASMD) TYPU A/B i B (ICD-10: E75.241, E75.244)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.  Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy odbywa się, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.  W programie finansuje się leczenie olipudazą alfa zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.   1. **Kryteria kwalifikacji**    1. **Dzieci:**       * 1. wiek < 18. roku życia;         2. rozpoznanie ASMD typu A/B lub B na podstawie braku lub niedoboru aktywności enzymu kwaśnej sfingomielinazy, potwierdzone badaniem genetycznym;         3. objętość śledziony lub jej fragmentu (u pacjentów z częściową splenektomią) ≥ 5 wielokrotności objętości prawidłowej mierzonej za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI);         4. wzrost Z-score ≤− 1;         5. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;         6. brak ostrych lub szybko postępujących objawów neurologicznych związanych z ASMD;         7. brak przeciwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL;         8. zgoda opiekuna prawnego na leczenie w programie lekowym, a w przypadku chorych powyżej 16 r.ż. również pacjenta;   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.   * 1. **Dorośli:**      + 1. wiek ≥ 18. roku życia;        2. rozpoznanie ASMD typu A/B lub B na podstawie braku lub niedoboru aktywności enzymu kwaśnej sfingomielinazy, potwierdzone badaniem genetycznym;        3. objętość śledziony lub jej fragmentu (u pacjentów z częściową splenektomią) ≥ 6 wielokrotności objętości prawidłowej mierzonej za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI);        4. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;        5. brak ostrych lub szybko postępujących objawów neurologicznych związanych z ASMD;        6. brak przeciwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL;        7. zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (DLco) ≤ 70% przewidywanej wartości prawidłowej;   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.  Do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą i/lub karmieniem piersią które w momencie wyłączenia nie spełniały pozostałych kryteriów wyłączenia.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, o których mowa w pkt. 3.  Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarzadkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.   1. **Kryteria wyłączenia**     * + 1. brak skuteczności leczenia stwierdzony przez Zespół Koordynacyjny rozumiany jako: brak zmniejszenia objętości śledziony lub wątroby o co najmniej 30% w porównaniu z wielkością narządu ocenioną na wizycie kwalifikującej do leczenia (stwierdzone w badaniu MRI) w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia, w porównaniu do wartości wyjściowych – zmniejszenie objętości śledziony lub wątroby o co najmniej 30% względem wartości określonej przy kwalifikacji pacjenta, musi być potwierdzone na każdej kolejnej wizycie monitorującej leczenie tj. co 6 miesięcy po pierwszych 12 miesiącach leczenia;        2. znaczna progresja choroby pomimo podjętego leczenia;        3. wystąpienie objawów ciężkiej nadwrażliwości na lek;        4. obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarzadkich, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy;        5. okres ciąży i karmienie piersią;        6. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub opiekuna prawnego. | 1. **Dawkowanie**   Sposób podawania, oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).  **Zalecane dawkowanie:**   * 1. Dawkę **olipudazy alfa** ustala się na podstawie rzeczywistej masy ciała u pacjenta ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, ang. Body Mass Index) ≤ 30 lub optymalnej masy ciała u pacjenta z BMI > 30.   2. Zalecana dawka początkowa **olipudazy alfa** wynosi 0,1 mg/kg mc. dla dorosłych, a następnie dawkę należy zwiększyć zgodnie ze schematem zwiększania dawki:  I dawka (Dzień 1/Tydzień 0) 0,1 mg/kg mc.,  II dawka (Tydzień 2) 0,3 mg/kg mc.,  III dawka (Tydzień 4) 0,3 mg/kg mc.,  IV dawka (Tydzień 6) 0,6 mg/kg mc.,  V dawka (Tydzień 8) 0,6 mg/kg mc.,  VI dawka (Tydzień 10) 1 mg/kg mc.,  VII dawka (Tydzień 12) 2 mg/kg mc.,  VIII dawka (Tydzień 14) 3 mg/kg mc. (zalecana dawka podtrzymująca).   3. Zalecana dawka początkowa **olipudazy alfa** dla dzieci i młodzieży wynosi 0,03 mg/kg mc., a następnie dawkę należy zwiększyć zgodnie ze schematem zwiększania dawki:  I dawka (Dzień 1/Tydzień 0) 0,03 mg/kg mc.,  II dawka (Tydzień 2) 0,1 mg/kg mc.,  III dawka (Tydzień 4) 0,3 mg/kg mc.,  IV dawka (Tydzień 6) 0,3 mg/kg mc.,  V dawka (Tydzień 8) 0,6 mg/kg mc.,  VI dawka (Tydzień 10) 0,6 mg/kg mc.,  VII dawka (Tydzień 12) 1 mg/kg mc.,  VIII dawka (Tydzień 14) 2 mg/kg mc.,  IX dawka (Tydzień 16) 3 mg/kg mc. (zalecana dawka podtrzymująca).   4. Etap leczenia podtrzymującego:   Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie   * 1. Pacjenci z BMI > 30:   U dorosłych oraz dzieci i młodzieży ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) > 30, masa ciała stosowana w celu obliczenia dawki **olipudazy alfa** jest szacowana na podstawie następującej metody (dla etapu zwiększania dawki i leczenia podtrzymującego). Masa ciała (kg) stosowana do obliczenia dawki = 30 × (wzrost w m)2. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia**    * + 1. badanie aktywności enzymu kwaśnej sfingomielinazy;        2. analiza genu SMPD1;        3. badanie poziomu biomarkera Lyso- sphyngomyelin;        4. badanie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (DLco) – u pacjentów w wieku ≥ 18. roku życia;        5. badanie aktywności chitotriozydazy;        6. morfologia krwi z rozmazem;        7. oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT);        8. oznaczenie czasu protrombinowego (INR);        9. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i sprzężonej;        10. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);        11. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);        12. oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;        13. lipidogram – oznaczenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL i HDL;        14. badanie USG i MRI jamy brzusznej, z określeniem wielkości śledziony i wątroby;        15. badanie RTG płuc lub w uzasadnionych przypadkach HRCT;        16. spirometria (u pacjentów współpracujących, jeżeli istnieje możliwość wykonania badania);        17. pomiary antropometryczne (masa i wysokość/długość ciała);        18. elektrokardiografia (EKG);        19. test ciążowy dla kobiet w wieku rozrodczym;        20. badanie densytometryczne kości (DEXA) – opcjonalnie uzasadnionych przypadkach;        21. badanie RTG (MRI w uzasadnionych przypadkach) kości długich (badanie obligatoryjne jedynie u pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego);        22. konsultacja neurologiczna;        23. konsultacja pulmonologiczna (w uzasadnionych przypadkach). 2. **Monitorowanie leczenia**    1. badania wykonywane co najmniej **co 6 miesięcy:**       * 1. morfologia krwi z rozmazem;         2. parametry czynności wątroby (aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST), bilirubina całkowita);         3. pomiary antropometryczne (masa i wysokość ciała, z oceną tempa wzrastania u dzieci do zakończenia procesu wzrastania); u dorosłych pacjentów tylko masa ciała;         4. stosowne do wieku oceny neurologiczne i rozwojowe (u dzieci).    2. badania wykonywane po **12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy:**       * 1. badanie MRI i USG jamy brzusznej, z oceną objętości (z podaniem wymiarów) śledziony i wątroby - badania obligatoryjne po 12 miesiącach terapii, a następnie co 6 miesięcy terapii – USG obligatoryjne, natomiast MRI w przypadku stwierdzenia zwiększenia objętości śledziony lub wątroby w badaniu USG sugerujące możliwość spełnienia kryterium wyłączenia pkt. 1;         2. badanie poziomu biomarkera Lyso- sphyngomyelin;         3. lipidogram – oznaczenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL i HDL;         4. elektrokardiografia (EKG);         5. badanie RTG płuc lub w uzasadnionych przypadkach HRCT – w uzasadnionych przypadkach;         6. spirometria (u pacjentów współpracujących, jeżeli istnieje możliwość wykonania badania) - w uzasadnionych przypadkach;         7. badanie densytometryczne kości (DXA) – w uzasadnionych przypadkach;         8. badanie RTG (MRI w uzasadnionych przypadkach) kości długich - w uzasadnionych przypadkach;         9. konsultacja neurologiczna;         10. konsultacja pulmonologiczna - w uzasadnionych przypadkach;         11. konsultacja ortopedyczna - w uzasadnionych przypadkach. 3. **Ocena skuteczności leczenia:**    1. Wskaźniki efektywności leczenia:       * + 1. zmiana objętości śledziony i wątroby (w MRI oraz USG i w % ),           2. poprawa obrazu płuc w RTG lub HRCT – jeśli dotyczy,    2. Oczekiwane korzyści zdrowotne (wartości dla wskaźników efektywności:       * + 1. zmniejszenie objętości wątroby i śledziony u pacjentów leczonych olipudazą alfa,           2. zmniejszenie objawu „mlecznego szkła” i zmniejszenie wyniku ILD – jeśli dotyczy.   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 przedstawienie 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 skuteczności terapii zawartych w punktach 3.1. oraz 3.2.;        3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowej do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |