Załącznik B.164.

**LECZENIE PACJENTÓW Z ZAKRZEPOWĄ PLAMICĄ MAŁOPŁYTKOWĄ (ICD-10: M31.1)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| **A. LECZENIE PACJENTÓW Z IMMUNOLOGICZNĄ ZAKRZEPOWĄ PLAMICĄ MAŁOPŁYTKOWĄ** | | |
| W programie finansuje się leczenie epizodów nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej przy użyciu kaplacyzumabu w połączeniu z wymianą osocza oraz immunosupresją. Do programu kwalifikuje lekarz prowadzący.   1. **Kryteria włączenia**    * + 1. wiek 12 lat lub powyżej;        2. masa ciała co najmniej 40 kg;        3. kliniczne objawy epizodu immunologicznej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (iTTP), wymagającego leczenia z zastosowaniem wymiany osocza;        4. liczba płytek <100 x 109/L;        5. rozpad czerwonych krwinek stwierdzony na podstawie obecności schistocytów w rozmazie krwi;        6. aktywność ADAMTS13 <10% oraz obecność inhibitora anty-ADAMTS13 (leczenie może być wprowadzone w oczekiwaniu na wyniki badania ADAMTS13 na podstawie oceny stanu klinicznego i innych wyników badań wykonywanych przy kwalifikacji do programu):           1. ocena aktywności ADAMTS13 musi być przeprowadzona na podstawie próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza,           2. wyniki badań powinny być uzyskane w ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, a czas oczekiwania na wynik nie może przekroczyć 7 dni;        7. wykluczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego;        8. wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości:           1. kliniczne dowody infekcji jelitowej wywołanej przez *E.coli*,           2. mikroangiopatia zakrzepowa związana z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, szpiku kostnego lub organu,           3. znana lub podejrzewana posocznica,           4. diagnoza rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego,           5. przewlekła małopłytkowość immunologiczna;        9. wykluczenie wysokiego ryzyka krwawienia z innych przyczyn niż małopłytkowośc;        10. wykluczenie ciąży.   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni kaplacyzumabem 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. **Określenie czasu leczenia w programie**    * + 1. kaplacyzumab stosuje się w trakcie oraz po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem wymiany osocza (wraz z ewentualną immunosupresją). Etapy leczenia kaplacyzumabem obejmują:           1. pierwszy etap leczenia: okres stosowania wymiany osocza,           2. drugi etap leczenia: kolejne 30 dni od momentu zakończenia wymiany osocza,           3. opcjonalny, trzeci etap leczenia (przedłużony okres leczenia kaplacyzumabem) następujący po zakończeniu etapu pierwszego i drugiego:   u pacjentów, u których po zakończeniu drugiego etapu leczenia występuje poziom aktywności ADAMTS13< 20%,  czas trwania leczenia w etapie trzecim: leczenie kaplacyzumabem w trakcie opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia (przedłużony okres leczenia kaplacyzumabem) stosowane jest do momentu uzyskania pierwszego wyniku oznaczenia aktywności ADAMTS13 wynoszącego ≥30% (na podstawie próbki osocza pobranej w trakcie monitorowania trzeciego etapu leczenia), ale nie dłużej, niż przez 28 dni (4 tygodnie);   * + - 1. chorzy, u których pojawi się nawrót iTTP (tj. kolejny epizod iTTP określony zgodnie z kryteriami włączenia) mogą być ponownie kwalifikowani do podawania pełnego cyklu leczenia kaplacyzumabuem (ponownie zaczynają leczenie od etapu 1.   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * + 1. wystąpienie aktywnego, istotnego klinicznie krwawienia w trakcie terapii kaplacyzumabem;        2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;        3. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;        4. aktywność ADAMTS13 ≥10% na podstawie oceny próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza – wynik powinien być uzyskany w ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, a czas oczekiwania na wynik nie może przekroczyć 7 dni;        5. negatywny wynik na obecność inhibitora ADAMTS13 – na podstawie oceny próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza – wynik powinien być uzyskany w ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, a czas oczekiwania na wynik nie może przekroczyć 7 dni;        6. aktywność ADAMTS13 ≥30%na podstawie oceny próbki osocza pobranej w trakcie trwania trzeciego, opcjonalnego etapu leczenia;        7. ciąża;        8. wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem;        9. 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**   Kaplacyzumab wskazany jest do stosowania w połączeniu z wymianą osocza oraz immunosupresją.  Dawkowanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. oznaczenie aktywności ADAMTS13 – leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik;        2. oznaczenie obecności inhibitora anty-ADAMTS13 – leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik;        3. oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);        4. oznaczenie stężenia kreatyniny;        5. oznaczenie liczby płytek krwi;        6. morfologia krwi z rozmazem (obecność schistocytów);        7. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);        8. badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA;        9. badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA;        10. test na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy). 2. **Monitorowanie leczenia**    * + 1. w czasie pierwszego etapu leczenia, tj. w okresie stosowania wymiany osocza:           1. raz dziennie:   morfologia krwi z rozmazem,   * + - * 1. raz w tygodniu:   oznaczenie aktywności dehydrogenzy mleczanowej (LDH),  oznaczenie stężenia kreatyniny,  oznaczenie stężenia haptoglobiny (Hp),  oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);   * + - 1. w czasie drugiego etapu leczenia, tj. w czasie kolejnych 30 dni leczenia kaplacyzumabem od momentu zakończenia wymiany osocza:          1. raz w tygodniu:   oznaczenie aktywności ADAMTS13,  morfologia krwi z rozmazem,  oznaczenie aktywności dehydrogenzy mleczanowej (LDH),  oznaczenie stężenia kreatyniny,  oznacznie stężenia haptoglobiny (Hp),  oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT);   * + - 1. w czasie opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia (przedłużonego okresu leczenia kaplacyzumabem), tj. po zakończeniu etapu pierwszego oraz drugiego:          1. raz w tygodniu:   oznaczenie aktywności ADAMTS13,  oznaczenie aktywności dehydrogenzy mleczanowej (LDH),  oznaczenie stężenia kreatyniny,  morfologia krwi z rozmazem.   1. **Monitorowanie programu**    * + 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera 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;        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. |
| **B. LECZENIE PACJENTÓW Z WRODZONĄ ZAKRZEPOWĄ PLAMICĄ MAŁOPŁYTKOWĄ** | | |
| W programie finansuje się enzymatyczną terapię zastępczą u pacjentów pediatrycznych i dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową. Do programu kwalifikuje lekarz prowadzący.   1. **Kryteria kwalifikacji**    * + 1. aktywność ADAMTS13 <10%;        2. wykluczenie obecności inhibitora neutralizującego ADAMTS13;        3. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni rADAMTS13 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. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * + 1. brak skuteczności leczenia definiowanej jako dwa ostre samoistne epizody TTP w ciągu każdych 12 miesięcy terapii, lub nieustąpienie laboratoryjnych objawów TTP w ciągu 30 dni od pierwszego podania leku;        2. obecność inhibitora neutralizującego ADAMTS13;        3. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;        4. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;        5. wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem;        6. 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**    1. **Profilaktyczna enzymatyczna terapia zastępcza**       * 1. 40 IU/kg masy ciała raz na dwa tygodnie;         2. częstotliwość profilaktycznego dawkowania można dostosować do 40 IU/kg masy ciała raz w tygodniu, w oparciu o odpowiedź kliniczną.    2. **Enzymatyczna terapia zastępcza w przypadku ostrych epizodów TTP**       * 1. 40 IU/kg masy ciała w dniu 1.;         2. 20 IU/kg masy ciała w dniu 2.;         3. 15 IU/kg masy ciała od dnia 3., raz na dobę, przez dwa dni od ustąpienia ostrego zdarzenia. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. oznaczenie aktywności ADAMTS13;        2. oznaczenie obecności inhibitora anty-ADAMTS13;        3. oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);        4. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy;        5. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy;        6. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);        7. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);        8. badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA;        9. badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA;        10. test na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy);        11. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). 2. **Monitorowanie leczenia**    * + 1. oznaczenie aktywności ADAMTS13 (nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy);        2. oznaczenie obecności inhibitora anty-ADAMTS13 (do decyzji lekarza prowadzącego w zależności od sytuacji klinicznej);        3. oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);        4. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy;        5. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy;        6. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);        7. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT).   Badania wykonuje się:   * + - * 1. w przypadku pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki - nie rzadziej niż raz na 3 miesiące (za wyjątkiem badania z pkt. 2.1);         2. w przypadku pacjentów otrzymujących lek do leczenia ostrych epizodów TTP – raz dziennie (za wyjątkiem badań z pkt. 2.1 i 2.2).  1. **Ocena skuteczności leczenia**    1. **Wskaźniki efektywności**       * 1. liczba ostrych epizodów TTP wśród osób otrzymujących leczenie profilaktycznie;         2. proporcja ostrych epizodów TTP odpowiadających na rADAMTS13 (w stosunku do nieodpowiadających), zdefiniowana jako brak potrzeby użycia innego środka zawierającego ADAMTS13;         3. czas do ustąpienia ostrego epizodu TTP po rozpoczęciu leczenia rADAMTS13,   Definicja ostrego epizodu (poniższe kryteria muszą być spełnione łącznie):   * + - * 1. zmniejszenie liczby płytek o ≥50% wartości wyjściowej lub <100 000/µl   oraz   * + - * 1. zwiększenie LDH> 2x wartości wyjściowej lub >2x górnej granicy normy;       1. liczba podostrych epizodów TTP wśród osób otrzymujących leczenie profilaktycznie,   Definicja podostrego epizodu (muszą być spełnione co najmniej 2 kryteria, w tym co najmniej 1 laboratoryjne):   * + - * 1. zmniejszenie liczby płytek o ≥25% wartości wyjściowej lub <150 000/µl lub         2. zwiększenie aktywności LDH> 1,5x wartości wyjściowej lub >1,5x górnej granicy normy lub         3. wystąpienie objawów klinicznych wymienionych w pkt. 5.;       1. częstość występowania klinicznych objawów TTP:          1. objawów neurologicznych (np. dezorientacja, dysfonia, dyzartria, ogniskowe lub ogólne objawy motoryczne, w tym drgawki);          2. zaburzeń czynności nerek, zdefiniowanych jako wzrost stężenia kreatyniny w surowicy >1,5 razy wartości wyjściowej;          3. bólów brzucha;          4. gorączki ≥38oC;          5. utrzymywanie się przewlekłego uczucia zmęczenia/senności.  1. **Monitorowanie programu**    * + 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera 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 przekazywania danych dotyczących wskaźników oceny skuteczności terapii zawartych w pkt 3. *Ocena skuteczności leczenia*;        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. |