Załącznik B.175.

**LECZENIE CHORYCH Z ZESPOŁEM ALAGILLE’A (ICD-10 Q44.7)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| W programie finansuje się leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a:   1. *maraliksybatem*   zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.   1. **Kryteria kwalifikacji** 2. wiek co najmniej 2 miesiące; 3. stężenie kwasów żółciowych w surowicy powyżej 70 μmol/l w ciągu miesiąca przed kwalifikacją do programu; 4. w wywiadzie trudny w opanowaniu świąd, tj. wynik w skali ItchRO(Obs) >2,0 w ciągu miesiąca przed kwalifikacją do programu; 5. cholestaza: tj. stężenie bilirubiny bezpośredniej powyżej 1 mg/dl; 6. udokumentowany brak skuteczności innych metod leczenia, w tym kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) oraz ryfampicyny, po minimum trzech miesiącach leczenia, w optymalnych dawkach na masę ciała; 7. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 8. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 9. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.  Do programu włączane są, po zweryfikowaniu ogólnego stanu zdrowia pacjenta umożliwiającego leczenie w programie, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą lub karmieniem piersią, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.  Do programu włączani są ponownie pacjenci, którzy zakwalifikowali się do leczenia w ramach programu i po 24 miesiącach leczenie zostało zawieszone w celu sprawdzenia czy jest ono nadal wymagane, i u których po 4 tygodniach obserwacji stwierdzono wzrost nasilenia świądu w oparciu o wynik w skali ItchRO(Obs) o co najmniej 1 punkt.   1. **Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu** 2. nadwrażliwość na maraliksybat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3. chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego; 4. historia przeszczepienia wątroby; 5. zdekompensowana marskość wątroby; 6. wcześniejsza lub obecna inna współistniejąca choroba wątroby; 7. przewlekła biegunka wymagająca stałego podawania płynów dożylnie lub interwencji żywieniowej; 8. występowanie lub obecność w przeszłości jakiejkolwiek innej choroby lub stanów, o których wiadomo, że zaburzają wchłanianie, dystrybucję, metabolizm lub wydalanie leków, w tym metabolizm soli żółciowych w jelicie. 9. **Określenie czasu leczenia w programie**   Czas leczenia maraliksybatem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.  Po 24 miesiącach leczenia podawanie leku zostaje zawieszone w celu oceny po 4 tygodniach obserwacji czy objawy świądu powrócą. Jeżeli po 4 tygodniach obserwacji stwierdzi się wzrost nasilenia świądu w oparciu o wynik w skali ItchRO(Obs) o co najmniej 1 punkt pacjent automatycznie zostaje zakwalifikowany ponownie do leczenia w ramach programu.  W przypadku zajścia w ciążę leczenie maraliksybatem zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli objawów choroby. Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby.   1. **Kryteria wyłączenia z programu** 2. brak skuteczności leczenia stwierdzony na podstawie oceny głównych wskaźników efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zgodnie z treścią pkt. *3. Ocena skuteczności leczenia*; 3. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 4. stwierdzenie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza prowadzącego; 7. okres ciąży lub karmienia piersią – gdy leczenie nie zostaje zawieszone zgodnie z opisem w *Określenie czasu leczenia w programie*; 8. 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; 9. pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu nieskuteczności lub braku odpowiedzi na leczenie nie powinien być ponownie włączany do terapii tą samą substancją czynną. 10. **Kryteria ponownego włączenia do programu** 11. do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta, przy spełnieniu przez niego kryteriów kwalifikacji oraz braku spełnienia kryteriów wykluczenia, w sytuacji gdy wstrzymanie leczenia trwało nie dłużej niż 3 miesiące; 12. do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie z powodu wystąpienia chorób współistniejących i sytuacji niezależnych od pacjenta, po ustąpieniu wyżej wymienionych okoliczności, jeżeli w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta, przy spełnieniu przez niego kryteriów kwalifikacji oraz braku spełnienia kryteriów wykluczenia, w sytuacji gdy wstrzymanie leczenia trwało nie dłużej niż 3 miesiące. | 1. **Dawkowanie**    1. **maraliksybat**   Dawkowanie i sposób podawania maraliksybatu – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.  Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu zespołu Alagille'a. | 1. **Badania przy kwalifikacji** 2. morfologia krwi z rozmazem; 3. oznaczenie stężenia kwasów żółciowych; 4. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 6. oznaczenie aktywności gamma glutamylotransferazy (GGT); 7. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 8. ocena stężenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR); 9. oznaczenie stężenia kreatyniny i mocznika; 10. oznaczenie poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A, D, E; 11. oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram); 12. badanie przedmiotowe wraz z oceną nasilenia świądu z użyciem 5-punktowej skali ItchRO(Obs); 13. badania ultrasonograficzne jamy brzusznej (ocena wątroby, dróg żółciowych, śledziony oraz układu moczowego); 14. pomiary antropometryczne - wzrost, masa ciała, BMI (u dzieci); 15. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). 16. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**   Pierwsze badanie monitorujące należy wykonać po 4 tygodniach, od rozpoczęcia leczenia maraliksybatem.  Badania kontrolne wykonywane nie rzadziej niż raz na miesiąc, a po stabilizacji stanu klinicznego, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące:   1. morfologia krwi z rozmazem; 2. oznaczenie stężenia kwasów żółciowych; 3. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 4. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 5. oznaczenie aktywności gamma glutamylotransferazy (GGT); 6. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 7. oznaczenie stężenia kreatyniny i mocznika; 8. badanie przedmiotowe wraz z oceną nasilenia świądu z użyciem 5-punktowej skali ItchRO(Obs); 9. oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram); 10. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).   Badania kontrolne wykonywane nie rzadziej niż raz na 3 miesiące:   1. oznaczenie poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A, D, E; 2. ocena stężenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR); 3. badania ultrasonograficzne jamy brzusznej (ocena wątroby, dróg żółciowych, śledziony oraz układu moczowego); 4. pomiary antropometryczne - wzrost, masa ciała, BMI (u dzieci); 5. konsultacje w razie wskazań klinicznych: okulistyczna, neurologiczna, kardiologiczna, nefrologiczna, gastrologiczna.   Regularne monitorowanie w celu odpowiedniego nawodnienia u świadczeniobiorców, u których występuje biegunka.   1. **Ocena skuteczności leczenia**   Skuteczność leczenia maraliksybatem oceniana jest na podstawie:   1. stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi – leczenie uznaje się za skuteczne jeśli nastąpi zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 50% względem wartości początkowych lub zostanie osiągnięte stężenie ≤70 μmol/l; 2. oceny świądu wg skali specyficznej dla schorzenia wg obserwatora ItchRO(Obs) – opiekunowie pacjenta wypełniają codziennie rano i wieczorem kwestionariusz ItchRO(Obs). Ocenie poddawane są wyniki średnie z każdego tygodnia obserwacji. Leczenie uznaje się za skuteczne jeśli zostanie osiągnięta pozytywna ocena świądu rozumiana jako zmniejszenie nasilenia świądu o co najmniej jeden punkt w porównaniu do wartości wyjściowej (w momencie kwalifikacji do programu) w ostatnich 6 tygodniach 3 miesięcznego okresu obserwacji.   Ocenę skuteczności leczenia *maraliksybatem* na podstawie powyższych badań laboratoryjnych i obrazowych wykonuje się w 3 miesiącu od rozpoczęcia terapii, następnie co 3 miesiące.  Odpowiedź kliniczna na leczenie *maraliksybatem*, definiowana jest jako spełnienie jednego z warunków określonych w punktach 1 i 2.   1. **Monitorowanie programu** 2. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 3. uzupełnianie 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: 4. stężenia kwasów żółciowych, 5. oceny świądu oraz jakości snu wg skali ItchRO(Obs), 6. zmiany stężenia parametrów laboratoryjnych wyszczególnionych w pkt 2 *Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia*. 7. przekazywanie informacji sprawozdawczo rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ. |