Załącznik B.112.

**LECZENIE CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ (ICD-10: E84)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie następującymi substancjami:   1. *iwakaftorem w monoterapii*, 2. *lumakaftorem/ iwakaftorem*, 3. *tezakaftorem/ iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem*, 4. *eleksakaftorem/ tezakaftorem/ iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem*,   zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.   1. **Kryteria kwalifikacji**   Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.4.) dla poszczególnych terapii.   * 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**      1. potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy;      2. pisemna zgoda pacjenta lub opiekuna prawnego pacjenta na udział w programie;      3. zgoda na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych oraz w polskiej części Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy (pacjent powinien zostać włączony do rejestru mukowiscydozy nie później niż 12 miesięcy od włączenia do programu);      4. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;      5. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;      6. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.   2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia**      1. **pacjentów z mukowiscydozą iwakaftorem w monoterapii**  1. wiek 12 miesięcy i powyżej; 2. potwierdzone wystąpienie jednej z poniżej wymienionych mutacji, w przynajmniej 1 allelu genu CFTR: mutacja bramkująca genu CFTR (klasy III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N lub S549R.    * 1. **pacjentów z mukowiscydozą lumakaftorem/iwakaftorem** 3. wiek 2 lata i powyżej; 4. potwierdzone wystąpienie mutacji F508del genu CFTR na obu allelach.    * 1. **pacjentów z mukowiscydozą tezakaftorem/iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem** 5. wiek 6 lat i powyżej; 6. homozygotyczność pod względem mutacji F508del lub heterozygotyczność pod względem mutacji F508del i obecność jednej z następujących mutacji genu CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T.    * 1. **pacjentów z mukowiscydozą eleksakaftorem/ tezakaftorem /iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem** 7. wiek 2 lata i powyżej; 8. co najmniej jedna mutacja F508del genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa.   Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi 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 należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego, doświadczonego w leczeniu mukowiscydozy, decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 3.   1. **Kryteria wyłączenia z programu** 2. brak skuteczności leczenia w ocenie trzyosobowego konsylium lekarskiego; 3. stan po przeszczepieniu płuc; 4. aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej 5-krotnie większa od górnej granicy normy lub 3-krotnie większa od górnej granicy normy z jednoczesnym podwyższeniem stężenia bilirubiny 2-krotnie powyżej górnej granicy normy (po zmniejszeniu i ustabilizowaniu aktywności tych parametrów, można rozważyć powrót do leczenia, bez ponownej kwalifikacji chorego); 5. ciężkie zaburzenia funkcjonowania wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) – dotyczy wyłącznie terapii eleksakaftorem/ tezakaftorem /iwakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem; 6. wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza; 7. okres ciąży lub planowania ciąży lub karmienia piersią (wyłączenie czasowe, na okres trwania ciąży, planowania ciąży i karmienia piersią), (zalecenie wynika z braku wystarczających danych bezpieczeństwa; stosowanie jest możliwe, o ile lekarz prowadzący i pacjentka wyrażą na to zgodę); 8. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 9. wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 10. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 11. wycofanie zgody na monitorowanie efektów klinicznych leczenia na podstawie danych zebranych przez świadczeniodawcę lub płatnika w systemach informatycznych oraz w polskiej części Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy; 12. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. | 1. **Dawkowanie**    1. **Iwakaftor w monoterapii**       1. wiek 12 miesięcy i powyżej oraz masa ciała ≥7 kg do <14 kg   Granulat zawierający 50 mg co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcze.   * + 1. wiek 12 miesięcy i powyżej oraz masa ciała ≥14 kg do <25 kg   Granulat zawierający 75 mg co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcze.   * + 1. wiek 6 lat i powyżej oraz masa ciała ≥ 25 kg   Dawka poranna: Jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru.  Dawka wieczorna: Jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru.   * 1. **Lumakaftor/ iwakaftor**      1. wiek 2 do 5 lat oraz masa ciała <14 kg   Dawka poranna: 1 saszetka zawierająca lumakaftor 100 mg/ iwakaftor 125 mg.  Dawka wieczorna: 1 saszetka zawierająca lumakaftor 100 mg/ iwakaftor 125 mg.   * + 1. wiek 2 do 5 lat oraz masa ciała ≥14 kg   Dawka poranna: 1 saszetka zawierająca lumakaftor 150 mg/ iwakaftor 188 mg.  Dawka wieczorna: 1 saszetka zawierająca lumakaftor 150 mg/ iwakaftor 188 mg.   * 1. **Tezakaftor/ iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem**      1. wiek 6 do < 12 lat oraz masa ciała < 30 kg   Dawka poranna: 1 tabletka zawierająca 50 mg tezakaftoru/ 75 mg iwakaftoru.  Dawka wieczorna: 1 tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru.   * + 1. wiek 6 do < 12 lat oraz masa ciała ≥ 30 kg   Dawka poranna: 1 tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru/ 150 mg iwakaftoru.  Dawka wieczorna: 1 tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru.   * + 1. wiek ≥ 12 lat   Dawka poranna: 1 tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru/ 150 mg iwakaftoru.  Dawka wieczorna: 1 tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru.   * 1. **Eleksakaftor/ tezakaftor/ iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem**      1. wiek 2 do < 6 lat oraz masa ciała 10 kg do <14 kg   Dawka poranna: 1 saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru.  Dawka wieczorna: 1 saszetka granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru.   * + 1. wiek 2 do < 6 lat oraz masa ciała ≥14 kg   Dawka poranna: 1 saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru.  Dawka wieczorna: 1 saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru.   * + 1. wiek 6 do < 12 lat oraz masa ciała < 30 kg   Dawka poranna: 2 tabletki (każda zawierająca 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru).  Dawka wieczorna: 1 tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru.   * + 1. wiek 6 do < 12 lat oraz masa ciała ≥ 30 kg   Dawka poranna: 2 tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru).  Dawka wieczorna: 1 tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru.   * + 1. wiek 12 lat i powyżej   Dawka poranna: 2 tabletki (każda zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru).  Dawka wieczorna: 1 tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru.   1. **Modyfikacja dawkowania**   Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia**    1. W okresie do 1 tygodnia przed rozpoczęciem leczenia:       * 1. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).         2. badanie kwestionariuszowe w kierunku depresji i lęku - wypełnienie formularza PHQ-9 oraz GAD-7:   samodzielnie przez pacjentów powyżej 12 r.ż.,  przez jednego z opiekunów w przypadku pacjentów w wieku od 2 do 12 r.ż.   * 1. W okresie do 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia:      + 1. test potowy;        2. badanie spirometryczne (u chorych, u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie testu);        3. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        4. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej;        5. oznaczanie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;        6. badanie mikrobiologiczne plwociny lub wymazu z gardła;        7. konsultacja okulistyczna u pacjentów <18rż.   2. W okresie do 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia:      + 1. badanie obrazowe klatki piersiowej.  1. **Monitorowanie leczenia**    * + 1. badania wykonywane po 12 tygodniach (+/- 6 dni) po rozpoczęciu leczenia:           1. kwestionariusz w kierunku depresji i lęku - wypełnienie formularza PHQ-9 oraz GAD-7:   samodzielnie przez pacjentów powyżej 12 r.ż.,  przez jednego z opiekunów w przypadku pacjentów w wieku od 2 do 12 r.ż.;   * + - 1. badania wykonywane po 24 i 48 tygodniach (+/- 6 dni) po rozpoczęciu leczenia:          1. test potowy,          2. badanie spirometryczne (u chorych u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie testu),          3. badanie mikrobiologiczne plwociny lub wymazu z gardła;       2. badania wykonywane po 12, 24, 36 i 48 tygodniach (+/- 6 dni) po rozpoczęciu leczenia:          1. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny;       3. badania wykonywane co 48 tygodni (+/- 14 dni), po 48 tygodniu od rozpoczęcia leczenia:          1. test potowy,          2. badanie spirometryczne (u chorych u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie testu),          3. badanie mikrobiologiczne plwociny lub wymazu z gardła,          4. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz bilirubiny,          5. konsultacja okulistyczna u pacjentów <18rż;       4. badania wykonywane na każdej wizycie:          1. pomiar ciśnienia tętniczego na każdej wizycie kontrolnej – dotyczy wyłącznie leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem.          2. pomiar masy i wysokości ciała oraz wskaźnika BMI z oceną wartości centylowych.   Po każdych 48 tygodniach leczenia powyższymi terapiami należy dokonać oceny skuteczności leczenia w oparciu o niżej wymienione wskaźniki efektywności w odniesieniu do parametrów zmierzonych przed rozpoczęciem leczenia.  Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.  Wskaźniki efektywności mierzone po każdych 48 tygodniach leczenia (+/- 14 dni):   1. ocena funkcji płuc na podstawie badań spirometrycznych, u chorych u których rozwój psychofizyczny i stan kliniczny gwarantuje prawidłowe przeprowadzenie odpowiedniego testu (np. FEV1, FVC, MMEF lub LCI 2,5%); 2. stężenie jonów chloru w pocie; 3. liczba hospitalizacji; 4. liczba zaostrzeń oskrzelowo-płucnych (leczonych dożylnie antybiotykami). 5. **Monitorowanie programu**    * + 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);        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 terapii zawartych w punkcie 2;        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;        4. Obecność lub zarejestrowanie w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pacjenta w polskiej części Europejskiego Rejestru Mukowiscydozy oraz rzetelne i terminowe wprowadzanie danych wymaganych przez protokół Rejestru. |