Załącznik B.157.

**LECZENIE CHORYCH Z UOGÓLNIONĄ POSTACIĄ MIASTENII (G.70.0)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| W programie finansuje się leczenie następującymi substancjami:   * + - 1. *rytuksymab,*       2. *efgartigimod alfa,*       3. *rawulizumab,*   zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.   1. **Kryteria kwalifikacji**    * + 1. wiek: 18 lat i powyżej;        2. rozpoznanie miastenii uogólnionej (myasthenia gravis, MG), według Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA): klasa II, III lub IV;        3. całkowity wynik w skali MG-działania życia codziennego (MG-ADL) ≥ 5, w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych;        4. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;        5. brak istotnych chorób współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;        6. wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią;    1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii rytuksymabem**       * 1. dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR, ARAB)   lub dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4)  lub dodatni wynik przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK)  lub w przypadku pacjentów seronegatywnych stwierdzenie zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej wykazane w przeszłości lub obecnie w badaniu metodą elektrostymulacyjnej próby męczliwości (próbie miastenicznej) lub elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG)   * + - 1. w przypadku pacjentów z uogólnioną miastenią MuSK-dodatnią rytuksymab można zastosować jako opcję terapeutyczną jeśli ich odpowiedź na immunoterapię jest niezadowalająca, tj. odpowiada nasileniu objawów jak w pkt. 1.       2. w przypadku pacjentów AChR-dodatnich, LRP4-dodatnich lub seronegatywnych wysoka aktywność choroby, stwierdzona na podstawie spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:          1. u pacjentów w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIb) pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego,          2. utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie/przełom miasteniczny w ciągu poprzedniego roku pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego,          3. utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) przez co najmniej 2 poprzednie lata pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego;       3. brak przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu zgodnie z aktualną ChPL;       4. u pacjentów seronegatywnych (bez AChRAb, MuSKAb, LRP4Ab) brak podstaw do rozpoznania genetycznie uwarunkowanego wrodzonego zespołu miastenicznego lub zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona   Kryteria kwalifikacji w punkcie 1 oraz 1.1. muszą być spełnione łącznie.   * 1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia efgartigimodem alfa**      + 1. dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR);        2. pacjenci objawowi pomimo leczenia miastenii i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano:           1. leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu           2. stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy           3. utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia efgartigimodem   lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii,  lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;   * + - 1. brak przeciwwskazań do stosowania efgartigimodu alfa zgodnie z aktualną ChPL.   Kryteria kwalifikacji w punkcie 1 oraz 1.2. muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia efgartigimodem alfa spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.   * 1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia rawulizumabem**      + 1. dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR);        2. pacjenci objawowi pomimo leczenia miastenii i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano:           1. leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu           2. stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy           3. utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia rawulizumabem,   lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii,  lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;   * + - 1. brak przeciwwskazań do stosowania rawulizumabu zgodnie z aktualną ChPL;       2. wykonanie szczepienia przeciw meningokokom, a w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa.   Kryteria kwalifikacji w punkcie 1 oraz 1.3. muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia rawulizumabem spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu lekowego, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu lekowego określonymi w punkcie 3.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * + 1. w przypadku terapii rytuksymabem brak skuteczności terapii definiowanej jako brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym oceniane co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie do 6 miesięcy;        2. w przypadku terapii efgartigimodem alfa brak skuteczności terapii definiowanej jako brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, utrzymującej się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie;        3. w przypadku terapii rawulizumabem brak skuteczności terapii definiowanej jako brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym oceniane co 4 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie co 6 miesięcy;        4. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację leczenia;        5. wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację leczenia;        6. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;        7. wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;        8. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. 2. **Zmiana leczenia**   Zmiana terapii z efgartigimodu alfa na rawulizumab oraz z rawulizumabu na efgartigimod alfa jest możliwa w przypadku:   1. wystąpienia przeciwwskazań zgodnych z aktualną ChPL; 2. braku skuteczności opisanej w pkt. 3.;   przy założeniu spełnienia kryteriów kwalifikacji do danej terapii.  Przy zmianie terapii do oceny skuteczności należy wziąć pod uwagę okres przed rozpoczęciem leczenia substancją, która stosowana była przed zmianą. | Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.   1. **Dawkowanie rytuksymabu**   Leczenie inicjujące:  Maksymalna dawka rytuksymabu (i.v.):   * + - 1. 375 mg/m2 pow. ciała podawana co tydzień przez 4 kolejne tygodnie,   lub   * + - 1. dwie dawki po 1 g w odstępie 2 tygodni.   Leczenie podtrzymujące:  Maksymalna dawka rytuksymabu (i.v.):   * + - 1. 375 mg/m2 pow. ciała,   lub   * + - 1. 500 mg.   podawane w odstępach minimum 6 miesięcy.  W uzasadnionych klinicznie przypadkach możliwe jest zastosowanie dawki inicjującej.   1. **Dawkowanie efgartigimodu alfa**   Zalecana dawka to 10 mg/kg masy ciała w postaci wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie.  Kolejny cykl leczenia należy stosować zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta przy czym najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosi 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu.   1. **Dawkowanie rawulizumabu**   a) maksymalna dawka nasycająca to 3000 mg podana w infuzji dożylnej,  b) maksymalna dawka podtrzymująca to 3600 mg podana w infuzji dożylnej. Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać 2 tygodnie po dawce nasycającej, a kolejne dawki podtrzymujące należy podawać w infuzji dożylnej co 8 tygodni. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia**     * + 1. ocena stopnia nasilenia choroby przy wykorzystaniu kwestionariusza MG-ADL wraz z określeniem wartości w punkcie początkowym;        2. w przypadku braku wcześniejszego wyniku oznaczenie statusu serologicznego miastenii;        3. oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej;        4. oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej;        5. morfologia krwi z rozmazem;        6. oznaczenie stężenia kreatyniny;        7. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;   dotyczy terapii rytuksymabem:   * + - 1. oznaczenie stężenia immunoglobulin IgG, IgM;       2. oznaczenie poziomu limfocytów B CD19/CD20;       3. badanie CRP;       4. test na obecność HBsAg;       5. oznaczenie poziomu przeciwciał anty-HBs, anty-HBc, anty-HCV;       6. badanie ogólne moczu;       7. test Quantiferon;       8. badanie EKG;       9. w przypadku pozytywnego wyniku testu na obecność HBsAg, anty-HBc, anty-HCV, Quantiferon konsultacja u specjalisty chorób zakaźnych;  1. **Monitorowanie leczenia**    1. Każdorazowo przed podaniem rytuksymabu należy wykonać:       * 1. oznaczenie stężenia immunoglobulin IgG, IgM;         2. oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej;         3. oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej;         4. morfologia krwi z rozmazem;         5. oznaczenie poziomu limfocytów B CD19/CD20;         6. badanie CRP;         7. test na obecność HBsAg;         8. oznaczenie poziomu przeciwciał anty-HBs, anty-HBc, anty-HCV;         9. badanie ogólne moczu;         10. test ciążowy;         11. badanie EKG;         12. w przypadku pozytywnego wyniku testu na obecność HBsAg, anty-HBc, anty-HCV konsultacja u specjalisty chorób zakaźnych.   Ocenę skuteczności na podstawie redukcji stopnia nasilenia choroby przy wykorzystaniu kwestionariusza MG-ADL wykonuje się co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie co 6 miesięcy.   * 1. Przed rozpoczęciem cyklu leczenia efgartigimodem alfa należy wykonać:      + 1. oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej;        2. oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej;        3. oznaczenie stężenia kreatyniny;        4. morfologię krwi z rozmazem.   Maksymalnie 12 tygodni po rozpoczęciu pierwszego cyklu leczenia konsultacja neurologiczna z oceną konieczności podania drugiego cyklu leczenia.  Oceny skuteczności leczenia na podstawie redukcji stopnia nasilenia choroby przy wykorzystaniu kwestionariusza MG-ADL dokonuje się po drugim i każdym kolejnym cyklu leczenia.  Ocenę skuteczności leczenia należy wykonać po co najmniej 8 tygodniach od rozpoczęcia cyklu leczenia jednak nie później niż po 12 tygodniach.   * 1. Przed podaniem rawulizumabu należy wykonać następujące badania:      + 1. oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej;        2. oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej;        3. oznaczenie stężenia kreatyniny;        4. morfologia krwi z rozmazem.   Ocenę skuteczności na podstawie redukcji stopnia nasilenia choroby przy wykorzystaniu kwestionariusza MG-ADL należy wykonać co 4 miesiące w pierwszym roku leczenia a następnie co 6 miesięcy.   1. **Monitorowanie programu**    * + 1. ocena skuteczności:        2. wskaźniki efektywności:        3. zmiana wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości w punkcie początkowym;        4. ocena bezpieczeństwa        5. monitorowanie działań niepożądanych;        6. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;        7. 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:        8. wynik w skali MG-ADL w punkcie początkowym,        9. wynik w skali MG-ADL podczas oceny skuteczności;        10. 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. |