

LECZENIE CHORYCH Z ATYPOWYM ZESPOŁEM HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWYM (aHUS) (ICD-10: D59.3)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach programu lekowego udostępnia się terapie: 1) <i>ekulizumabem</i>, 2) <i>rawulizumabem</i>, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-mocznicowego powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Do leczenia ekulizumabem lub leczenia dorosłych, młodzieży lub dzieci o masie ciała ≥ 10 kg rawulizumabem nie leczonych wcześniej ekulizumabem, kwalifikowani są pacjenci z rozpoznanym atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym i spełniający łącznie poniższe warunki: 1) pacjenci z aHUS z następującymi objawami mikroangiopatii zakrzepowej: a) spełnienie jednego z kryteriów: – trombocytopenia oraz hemoliza: liczba płytek $<150 \times 10^9/L$ lub $> 25\%$ spadek w stosunku do stanu wyjściowego i podwyższone stężenie LDH lub rozpad	1. Dawkowanie Dawkowanie ekulizumabu i rawulizumabu zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego. 1) ekulizumab - podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta a) dawka początkowa maksymalna to podanie 900 mg, co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, b) dawka podtrzymująca maksymalna to podanie 1200 mg w piątym tygodniu, a następnie dawka 1200 mg co 14 ± 2 dni. 2) rawulizumab - podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta a) dawka nasycająca maksymalna to podanie 3000 mg, b) dawka podtrzymująca maksymalna podana 2 tygodnie po dawce nasycającej to podanie 3600 mg co 8 tygodni. Wydłużenie czasu między dawkami możliwe na podstawie uchwały Zespołu Koordynacyjnego	1. Badania przy kwalifikacji 1.1. Ekulizumabem lub rawulizumabem u chorych nie leczonych wcześniej ekulizumabem 1) aktywność ADAMTS13; u dzieci z obniżonym eGFR oraz u dorosłych z PLASMIC Score ≤ 5 ($PS \leq 5$) można wdrożyć leczenie w oczekiwaniu na wynik badania; 2) badanie STEC (PCR lub hodowla bakteryjna) w pierwszym rzucie choroby; 3) wykonanie badania potwierdzającego lub wykluczającego ciążę (u kobiet w wieku rozrodczym); 4) dehydrogenaza mleczanowa całkowita (LDH); 5) stężenie haptoglobiny (Hp) lub schistocyty; 6) morfologia krwi z rozmazem; 7) badanie ogólne moczu; 8) stężenie kreatyniny i wyliczony eGFR; 9) aminotransferaza asparaginowa (AspAT) i alaninowa (AlAT); 10) badania układu dopełniacza C3, CH50; leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik; 11) badania genetyczne w kierunku przyczyn genetycznych aHUS; leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik;

krwinek czerwonych (obecność schistocytów) lub niskie stężenie haptoglobiny lub anemia hemolityczna, lub – biopsja tkankowa potwierdzająca mikroangiopatię zakrzepową, oraz b) związane z mikroangiopatią zakrzepową uszkodzenie narządów: – zaburzenia czynności nerek potwierdzone poziomem kreatyniny w surowicy >górna granica normy dla wieku, lub – hemodializa, lub – białkomocz/ albuminuria, lub – powikłania pozanerkowe wywołane mikroangiopatią tkankową, takie jak: powikłania sercowo-naczyniowe, lub neurologiczne, lub żołądkowo-jelitowe lub płucne; lub 2) pacjenci z aHUS, u których stosowana jest plazmafereza/przetoczenie osocza; 3) pacjenci z aHUS zakwalifikowani do przeszczepienia nerki; U ww. grup pacjentów z aHUS wymagane są: 4) wyniki badań: a) aktywność ADAMTS-13 >5%, b) negatywny wynik badania STEC (Shiga-Toxin Escherichia coli) w teście (PCR) lub hodowli bakteryjnej w pierwszym rzucie choroby;	pod warunkiem monitorowania skuteczności leczenia przy pomocy oznaczenia CH50.	12) przeciwciała anty H; leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik; 13) test Coombsa; leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik; 14) w przypadku występowania u pacjentów: a) objawów neurologicznych – rezonans magnetyczny z angiografią, lub – tomografia komputerowa ośrodkowego układu nerwowego, b) objawów ze strony układu pokarmowego: – amylaza, lipaza oraz usg jamy brzusznej, c) objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego: – troponina T lub troponina I, lub EKG, lub ECHO serca, lub – cewnikowanie serca. 1.2. Rawulizumabem u chorych leczonych uprzednio ekulizumabem 1) wykonanie badania potwierdzającego lub wykluczającego ciążę (u kobiet w wieku rozrodczym); 2) dehydrogenaza mleczanowa całkowita (LDH); 3) stężenie kreatyniny i wyliczony eGFR; 4) badania układu dopełniacza C3, CH50; leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik; 5) w przypadku występowania u pacjentów: a) objawów neurologicznych – rezonans magnetyczny z angiografią,
--	---	--

5) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa a) po szczepieniu pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów chorobowych, gdyż szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, b) profilaktyka antybiotykowa powinna u tych pacjentów być prowadzona przez 14 dni od zaszczepienia pacjenta; 6) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 9) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są 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.		lub – tomografia komputerowa ośrodkowego układu nerwowego; b) objawów ze strony układu pokarmowego: – amylaza, lipaza oraz usg jamy brzusznej, c) objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego: – troponina T lub troponina I, lub EKG, lub ECHO serca, lub – cewnikowanie serca. 2. Monitorowanie leczenia Monitorowanie terapii ekulizumabem 1) w czasie leczenia początkowego (tj. przez pierwsze 4 tygodnie) monitorowanie leczenia obejmuje wykonywanie badań wyszczególnionych jako pozycje 4-8 w ppkt. 1.1. oraz CH50, przed każdą infuzją (u osób > 40kg raz w tygodniu, u dzieci zgodnie z dawkowaniem preparatu w ChPL); 2) począwszy od 5 tygodnia monitorowanie leczenia obejmuje wykonywanie badań wyszczególnionych jako pozycje 4-8 w ppkt. 1.1. przed każdą infuzją (co 2 tygodnie, a u dzieci <10kg co 3 tygodnie) oraz badanie CH50 (co miesiąc, a u dzieci < 10kg, co 6 tygodni); 3) po upływie 3 miesięcy monitorowanie leczenia opisane w ppkt. 1.1. odbywa się raz w miesiącu, a u dzieci < 10kg raz na 6 tygodni; 4) po upływie 1 roku leczenia monitorowanie leczenia opisane w ppkt. 1.1. odbywa się raz na 3 miesiące; 5) u chorych z wyjściowymi dodatnimi p-ciałami antyH monitorowanie stężenia p-ciał odbywa się raz na 3 miesiące;
--	--	---

1.2. do leczenia rawulizumabem kwalifikowani są pacjenci leczeni wcześniej ekulizumabem i spełniający łącznie poniższe warunki:

- 1) atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy rozpoznany u pacjenta dorosłego, młodzieży lub dziecka o masie ciała ≥ 10 kg;
- 2) stosowanie ekulizumabu przez co najmniej 3 poprzednie miesiące, w trakcie których nastąpiła udokumentowana odpowiedź na stosowane leczenie;
- 3) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;
- 4) jeśli u pacjenta dokonywana jest zamiana leczenia z ekulizumabu, lekarz powinien sprawdzić aktualność szczepienia przeciwko meningokokom według krajowych wytycznych w zakresie stosowania szczepionek;
- 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
- 7) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym.

2. Określenie czasu leczenia w programie

- 1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu

oraz należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia.

Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania wraz z oceną skuteczności leczenia należy powtarzać po każdym kolejnych 3 miesiącach (± 1 miesiąc).

Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.

2.2. Monitorowanie terapii rawulizumabem

- 1) pierwsze 2 tygodnie leczenia – tj. podanie dawki nasycającej i pierwsze podanie dawki podtrzymującej monitorowanie leczenia obejmuje wykonywanie badań wyszczególnionych jako pozycje 4-10 w ppkt. 1.1., przed każdą infuzją;
- 2) począwszy od 10 tygodnia – tj. podania drugiej dawki leczenia podtrzymującego monitorowanie leczenia obejmuje wykonywanie badań wyszczególnionych jako pozycje 4-10 w ppkt. 1.1 przed każdą infuzją (co 8 tygodni). W przypadku dzieci z masą ciała pomiędzy 10 kg a 20 kg, począwszy od 6 tygodnia, wykonanie badań wyszczególnionych jako pozycje 4-10 w ppkt. 1.1. przed każdą infuzją tj. co 4 tygodnie;
- 3) po upływie 26 tygodni od rozpoczęcia terapii monitorowanie leczenia opisane jako pozycje 4-10 w ppkt. 1.1. odbywa się raz na 24 tygodnie;
- 4) u chorych z wyjściowymi dodatnimi p-ciałami antyH monitorowanie stężenia p-ciał odbywa się raz na 24 tygodnie;

świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; 2) w pierwszym roku leczenia ośrodek prowadzący występuje do Zespołu Koordynacyjnego z wnioskiem o kontynuację lub czasowe przerwanie leczenia z uzupełnieniem wyników badań układu dopełniacza po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po kolejnych 6 miesiącach z uzupełnieniem badań genetycznych, a w kolejnych latach co 12 miesięcy; a) Zespół Koordynacyjny podejmuje decyzje o kontynuacji leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, b) Zespół Koordynacyjny podejmuje decyzję o możliwości czasowego przerwania podawania ekulizumabu lub rawulizumabu u chorych z niskim ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych; 3) lekarz prowadzący może podjąć decyzję o czasowym zawieszeniu w podawaniu leku u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, zgodnie z ChPL, jeżeli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne – lekarz prowadzący informuje Zespół Koordynacyjny o czasowym zawieszeniu oraz o ewentualnym wznowieniu leczenia; 4) chorzy, u których czasowo przerwano leczenie, wymagają systematycznej oceny nawrotu mikroangiopatii zakrzepowej; 5) chorzy, u których wystąpi nawrót choroby (określony na podstawie kryteriów kwalifikacji punkt 1.1), będą ponownie włączani do podawania ekulizumabu lub rawulizumabu na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do SMPT bez konieczności ponownej kwalifikacji przez Zespół Koordynujący.		oraz należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 3 miesiącach wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania wraz z oceną skuteczności leczenia należy powtarzać po każdych kolejnych 6 miesiącach . Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania skuteczności leczenia, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. 3. Monitorowanie w trakcie czasowego przerwania leczenia W pierwszym roku co miesiąc oraz przy każdej infekcji, a w kolejnych latach co najmniej raz na 3 miesiące (u kobiet w ciąży oraz połogu co miesiąc): 1) badanie moczu (białkomocz, erytrocyturia); 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi. 4. 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, w tym wskaźników skuteczności leczenia z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
--	--	---

3. Kryteria wyłączenia 1) brak efektu leczenia ekulizumabem lub rawulizumabem poprzez utrzymywanie się objawów klinicznych lub laboratoryjnych będących podstawą zakwalifikowania pacjenta do leczenia (utrzymywanie się aktywnej mikroangiopatii zakrzepowej mimo 3 miesięcznego leczenia); 2) w przypadku leczenia rawulizumabem pacjenci o masie ciała < 10 kg; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 5) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		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.
---	--	---