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,* *4) rozanoliksyzumab,* 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;	Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. **1. Dawkowanie rytuksymabu** <u>Leczenie inicjujące:</u> Maksymalna dawka rytuksymabu (i.v.): a) 375 mg/m^2 pow. ciała podawana co tydzień przez 4 kolejne tygodnie, lub b) dwie dawki po 1 g w odstępie 2 tygodni. <u>Leczenie podtrzymujące:</u> Maksymalna dawka rytuksymabu (i.v.): a) 375 mg/m^2 pow. ciała, lub b) 500 mg. podawane w odstępach minimum 6 miesięcy. W uzasadnionych klinicznie przypadkach	**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; <u>dotyczy terapii rytuksymabem:</u> 8) oznaczenie stężenia immunoglobulin IgG, IgM; 9) oznaczenie poziomu limfocytów B CD19/CD20; 10) badanie CRP; 11) test na obecność HBsAg; 12) oznaczenie poziomu przeciwciał anty-HBs, anty-HBc, anty-HCV; 13) badanie ogólne moczu; 14) test IGRA w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy;

6) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią; 7) brak przeciwwskazań do danej terapii zgodnie z aktualną ChPL. **1.1. 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) 2) 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. 3) w przypadku pacjentów AChR-dodatnich, LRP4-dodatnich lub seronegatywnych wysoka aktywność choroby, stwierdzona na podstawie spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: a) u pacjentów w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIb) pomimo odpowiedniego	możliwe jest zastosowanie dawki inicjującej. **2. 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. **3. 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. **4. Dawkowanie rozanoliksyzumabu** Cykl leczenia składa się z 1 dawki na tydzień podawanej przez 6 tygodni (podanie podskórne): a) ≥ 35 do < 50 kg: 280 mg, b) ≥ 50 do < 70 kg: 420 mg,	15) badanie EKG; 16) w przypadku pozytywnego wyniku testu na obecność HBsAg, anty-HBc, anty-HCV, test IGRA konsultacja u specjalisty chorób zakaźnych; **2. Monitorowanie leczenia** **2.1.** 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. **2.2.** Przed rozpoczęciem cyklu leczenia efgartigimodem alfa

leczenia objawowego i immunosupresyjnego, b) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie/przełom miasteniczny w ciągu poprzedniego roku pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego, c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) przez co najmniej 2 poprzednie lata pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego; 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. **1.2. 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: a) leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy	c) ≥ 70 do < 100 kg: 560 mg, d) ≥ 100 kg: 840 mg. Kolejne cykle leczenia powinny być podawane zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić, w zależności od pacjenta. Rozanoliksyzumab może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub przez opiekuna w warunkach domowych zgodnie z instrukcją użycia i po uprzednim przeszkoleniu w zakresie podawania infuzji podskórnych przeprowadzonym w ośrodku prowadzącym terapię.	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. **2.3.** 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. **2.4.** Przed rozpoczęciem cyklu leczenia rozanoliksyzumabem

c) 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 terapią dostępną w ramach programu lekowego lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii, lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 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. **1.3. 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: a) leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30		należy wykonać następujące badania: 1) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej; 2) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny; 4) morfologia krwi z rozmazem. Maksymalnie 12 tygodni po rozpoczęciu pierwszego cyklu leczenia konsultacja neurologiczna z oceną konieczności podania drugiego cyklu leczenia. Kolejne cykle leczenia powinny być podawane zgodnie z oceną kliniczną. 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 w tygodniu po zakończeniu pełnego cyklu leczenia. Możliwe jest, po wyrażeniu zgody przez lekarza prowadzącego terapię, przeprowadzenie konsultacji neurologicznej w programie w formie zdalnej konsultacji o ile nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia pacjenta i pozostaje bez wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii. Wynik zdalnej konsultacji i ocena skuteczności leczenia dokonana przez lekarza prowadzącego, powinny zostać odnotowane w dokumentacji medycznej pacjenta oraz elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. **3. Monitorowanie programu** 1) ocena skuteczności: a) wskaźniki efektywności: - zmiana wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości w punkcie początkowym;

mg prednizonu b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy c) 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 terapią dostępną w ramach programu lekowego, lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii, lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) 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. **1.4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia**		2) ocena bezpieczeństwa a) monitorowanie działań niepożądanych; 3) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 4) 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: a) wynik w skali MG-ADL w punkcie początkowym, b) wynik w skali MG-ADL podczas oceny skuteczności; 5) 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.

rozanoliksyzumabem 1) dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR) lub dodatni wynik przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK); 2) pacjenci objawowi pomimo leczenia miastenii i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano: a) leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu, b) stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy, c) 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 terapią dostępną w ramach programu lekowego, lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii, lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 3) u pacjentów z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK) nieskuteczność stosowania rytuksymabu (lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania tej terapii lub brak tolerancji tej terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego);		

Kryteria kwalifikacji w punkcie 1 oraz 1.4. 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 rozanoliksyzumabem spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. **2. 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. Możliwe jest czasowe zawieszenie udziału w programie na okres ciąży lub karmienia piersią. **3. 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) w przypadku terapii rozanoliksyzumabem brak skuteczności terapii definiowanej jako brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL ocenianej w tygodniu po zakończeniu pełnego drugiego i każdego kolejnego cyklu leczenia w porównaniu do wartości z punktu początkowego; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację leczenia; 6) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację leczenia; 7) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia; 8) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. **4. Zmiana leczenia** Zmiana terapii 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, dostępną w		

ramach programu lekowego, którą pacjent zastosował jako pierwszą, niezależnie od sposobu jej poprzedniego finansowania.		