Załącznik B.175.

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

<table>
<tr><th colspan="3">ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</th></tr>
<tr><th>ŚWIADCZENIOBIORCY</th><th>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</th><th>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</th></tr>
<tr>
<td>W programie finansuje się leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a:
1) maraliksybatem,
2) odewiksybatem,
zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

1. Kryteria kwalifikacji
1) wiek co najmniej 2 miesiące w przypadku leczenia maraliksybatem albo wiek co najmniej 6 miesięcy w przypadku leczenia odewiksybatem;
2) stężenie kwasów żółciowych w surowicy powyżej 40 µmol/l, w ciągu miesiąca przed kwalifikacją do programu;
3) w wywiadzie trudny w opanowaniu świąd, tj. wynik w skali ItchRO(Obs) ≥2,0 w ciągu miesiąca przed kwalifikacją do programu – dotyczy leczenia maraliksybatem;
4) w wywiadzie trudny w opanowaniu świąd, tj. wynik w skali Albireo ObsRO lub Whitington'a ≥2,0 w ciągu miesiąca przed kwalifikacją do programu – dotyczy leczenia odewiksybatem;</td>
<td>1. Dawkowanie
Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu zespołu Alagille'a.

1.1. maraliksybat
Dawkowanie i sposób podawania maraliksybatu – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

1.2. odewiksybat
Dawkowanie i sposób podawania odewiksybatu – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</td>
<td>1. Badania przy kwalifikacji
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) ocena stężenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR);
8) oznaczenie stężenia kreatyniny i mocznika;
9) oznaczenie poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A, D, E;
10) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram);
11) badanie przedmiotowe wraz z oceną nasilenia świądu z użyciem 5-punktowej skali ItchRO(Obs) - dotyczy leczenia maraliksybatem;
12) badanie przedmiotowe wraz z oceną nasilenia świądu</td>
</tr>
</table>

5) udokumentowany brak skuteczności innych metod leczenia, w tym kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) oraz ryfampicyny, po minimum trzech miesiącach leczenia, w optymalnych dawkach na masę ciała; 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. W ramach niniejszego programu lekowego istnieje możliwość jednorazowego zastosowania inhibitora transportera kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. *ileal bile acid transporter*, IBAT) u danego pacjenta z wykorzystaniem *maraliksybatu* albo *odewiksybatu*. W przypadku stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności leku z grupy IBAT, która skutkuje koniecznością zakończenia leczenia, możliwa jest w uzasadnionych przypadkach zmiana terapii na inny lek z grupy IBAT. Brak skuteczności terapii w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni *maraliksybatem* albo *odewiksybatem* w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		z użyciem 5-punktowej skali Albireo ObsRO lub 5-punktowej skali Whitington'a – dotyczy leczenia *odewiksybatem*; 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). **2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia** Pierwsze badanie monitorujące należy wykonać po 4 tygodniach, od rozpoczęcia leczenia. 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) – dotyczy leczenia *maraliksybatem*;

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. **2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu** 1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) chirurgiczne przerwanie krążenia jelitowo-wątrobowego; 3) historia przeszczepienia wątroby; 4) zdekompensowana marskość wątroby; 5) wcześniejsza lub obecna inna współistniejąca choroba wątroby; 6) przewlekła biegunka wymagająca stałego podawania płynów dożylnie lub interwencji żywieniowej; 7) 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. **3. Określenie czasu leczenia w programie** Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu. W przypadku zajścia w ciążę leczenie zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli objawów		9) badanie przedmiotowe wraz z oceną nasilenia świądu z użyciem 5-punktowej skali Albireo ObsRO lub 5-punktowej skali Whitington'a – dotyczy leczenia *odewiksybatem*; 10) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów (lipidogram); 11) 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. **3. Ocena skuteczności leczenia** Skuteczność leczenia *maraliksybatem* lub *odewiksybatem* oceniana jest na podstawie: 1) stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi – leczenie uznaje się za skuteczne, jeśli nastąpi zmniejszenie stężenia

choroby. Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby. **4. Kryteria wyłączenia z programu** 1) brak skuteczności leczenia stwierdzony na podstawie oceny głównych wskaźników efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zgodnie z treścią pkt. *3. Ocena skuteczności leczenia*; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) stwierdzenie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza prowadzącego; 6) okres ciąży lub karmienia piersią – gdy leczenie nie zostaje zawieszone zgodnie z opisem w *Określenie czasu leczenia w programie*; 7) 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; 8) pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu nieskuteczności lub		kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 50% względem wartości początkowych lub zostanie osiągnięte stężenie ≤40 µmol/l; 2) oceny świądu wg skali specyficznej dla schorzenia wg obserwatora - ItchRO(Obs) w przypadku leczenia *maraliksybatem* albo Albireo ObsRO lub Whitington'a w przypadku leczenia *odewiksybatem* – opiekunowie pacjenta wypełniają codziennie rano i wieczorem kwestionariusz. 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* albo *odewiksybatem* wykonuje się w 3 miesiącu od rozpoczęcia terapii, następnie co 3 miesiące. Odpowiedź kliniczna na leczenie *maraliksybatem* albo *odewiksybatem*, definiowana jest jako spełnienie jednego z warunków określonych w punktach 1 i 2. **4. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym

braku odpowiedzi na leczenie nie powinien być ponownie włączany do terapii tą samą substancją czynną. **5. Kryteria ponownego włączenia do programu** 1) 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; 2) 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.		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) stężenia kwasów żółciowych, b) oceny świądu oraz jakości snu wg skali ItchRO(Obs) w przypadku leczenia *maraliksybatem* albo Albireo ObsRO lub Whitington'a w przypadku leczenia *odewiksybatem*, c) zmiany stężenia parametrów laboratoryjnych wyszczególnionych w pkt 2 *Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia*. 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.