

Załącznik B.175.

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a: 1) <i>maraliksiybatem</i>, 2) <i>odewiksiybatem</i>, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. 1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek co najmniej 2 miesiące w przypadku leczenia <i>maraliksiybatem</i> albo wiek co najmniej 6 miesięcy w przypadku leczenia <i>odewiksiybatem</i>; 2) stężenie kwasów żółciowych w surowicy powyżej 40 $\mu\text{mol/l}$, w ciągu miesiąca przed kwalifikacją do programu; 3) w wywiadzie trudny w opanowaniu świąd, tj. wynik w skali ItchRO(Obs) $\geq 2,0$ w ciągu miesiąca przed kwalifikacją do programu – dotyczy leczenia <i>maraliksiybatem</i>; 4) w wywiadzie trudny w opanowaniu świąd, tj. wynik w skali Albireo ObsRO lub Whittington'a $\geq 2,0$ w ciągu miesiąca przed kwalifikacją do programu – dotyczy leczenia <i>odewiksiybatem</i>;	1. Dawkowanie Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu zespołu Alagille'a. 1.1. maraliksiybat Dawkowanie i sposób podawania <i>maraliksiybatu</i> – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 1.2. odewiksiybat Dawkowanie i sposób podawania <i>odewiksiybatu</i> – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	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 <i>maraliksiybatem</i>;

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. <i>ileal bile acid transporter</i>, IBAT) u danego pacjenta z wykorzystaniem <i>maraliksibatu</i> albo <i>odewiksibatu</i>. 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 <i>maraliksibatem</i> albo <i>odewiksibatem</i> w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		12) badanie przedmiotowe wraz z oceną nasilenia świądu z użyciem 5-punktowej skali Albireo ObsRO lub 5-punktowej skali Whittington'a – dotyczy leczenia <i>odewiksibatem</i>; 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 asparaginowej (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;
--	--	---

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 jakiegokolwiek innej choroby lub stanów, o których wiadomo, że zaburzą 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		8) badanie przedmiotowe wraz z oceną nasilenia świądu z użyciem 5-punktowej skali ItchRO(Obs) – dotyczy leczenia <i>maraliksiybatem</i>; 9) badanie przedmiotowe wraz z oceną nasilenia świądu z użyciem 5-punktowej skali Albireo ObsRO lub 5-punktowej skali Whittington’a – dotyczy leczenia <i>odewiksiybatem</i>; 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 <i>maraliksiybatem</i> lub <i>odewiksiybatem</i> oceniana jest na podstawie:
--	--	--

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 zawieszane zgodnie z opisem w *Określenie czasu leczenia w programie*;
- 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie założeń 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 braku

1) stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi – leczenie uznaje się za skuteczne, jeśli nastąpi zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 50% względem wartości początkowych lub zostanie osiągnięte stężenie $\leq 40 \mu\text{mol/l}$;

2) oceny świądu wg skali specyficznej dla schorzenia wg obserwatora - ItchRO(Obs) w przypadku leczenia *maraliksiybatem* albo Albireo ObsRO lub Whittington'a w przypadku leczenia *odewiksiybatem* – 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 *maraliksiybatem* albo *odewiksiybatem* wykonuje się w 3 miesiącu od rozpoczęcia terapii, następnie co 3 miesiące.

Odpowiedź kliniczna na leczenie *maraliksiybatem* albo *odewiksiybatem*, 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

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.		przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie 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) stężenia kwasów żółciowych, b) oceny świądu oraz jakości snu wg skali ItchRO(Obs) w przypadku leczenia <i>maralixybatem</i> albo Albireo ObsRO lub Whittington'a w przypadku leczenia <i>odewiksybatem</i>, c) zmiany stężenia parametrów laboratoryjnych wyszczególnionych w pkt 2 <i>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</i>. 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.
---	--	---