

Zakres świadczeń gwarantowanych w programach lekowych

źródło: Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia 2013.1413 z późniejszymi zmianami (aktualizacja – listopad 2019)

Leczenie nieonkologiczne

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B	3	Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem	127
Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C	7	Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej oraz ciężkiej astmy eozynofilowej ...	129
Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	13	Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego.....	136
Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci	17	Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	157
Leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci lub zagrażającej patologicznej niskorosłości na skutek szybko postępującego dojrzewania płciowego	20	Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)	164
Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki	22	Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A	169
Leczenie niskorosłych dzieci z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF-1	25	Leczenie choroby Gaucher'a typu I	172
Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii	28	Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych	174
Leczenie choroby Pompego	30	Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży SGA lub IUGR)	177
Leczenie choroby Gaucher'a	35	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych	182
Leczenie choroby Hurler	38	Leczenie parykalcytolem wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych	186
Leczenie mukopolisacharydozy typu II (zespół Huntera)	41	Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)	187
Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux-Lamy)	44	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową	193
Leczenie przewlekłych zakażeń płuc u świadczeniobiorców z mukowiscydozą	48	Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza	198
Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy	50	Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH)	201
Leczenie stwardnienia rozlanego	52	Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)	204
Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym	67	Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1)	210
Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)	68	Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką	213
Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna	78	Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK	216
Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	85	Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A	225
Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)	99		
Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	108		
Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek	113		
Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN)	115		
Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych	118		
Profilaktyka zakażeń wirusem RS	119		
Leczenie dzieci z zespołem Prader-Willi	121		
Leczenie niskorosłych dzieci z zespołem Turnera (ZT)	124		

Zakres świadczeń gwarantowanych w programach lekowych

Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytoogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q	229
Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych	231
Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc	234
Leczenie zaburzeń motorycznych w przebiegu zaawansowanej choroby Parkinsona	238
Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję	242
Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	245
Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS)	248
Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH)	251

Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną	254
Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną	257
Leczenie akromegalii pasyreotydem	259
Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej	262
Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni	264
Leczenie choroby Fabry'ego	266
Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa	269

Leczenie onkologiczne

Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego	273
Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego	279
Leczenie raka wątrobowokomórkowego	295
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	298
Leczenie mięsaków tkanek miękkich	318
Leczenie raka piersi	326
Leczenie raka nerki	345
Leczenie chłoniaków złośliwych	366
Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpiczkową	369
Leczenie czerniaka złośliwego skóry	377
Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika	381
Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	384
Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki	389
Leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy	394
Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	401
Leczenie zaawansowanego raka żołądka	413
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych	416
Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną	424
Leczenie beksarotenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary'ego	430

Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem	433
Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+	436
Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem	438
Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej	440
Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej	443
Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki	446
Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry wismodegibem	449
Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyżściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA)	453
Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	457
Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych	459
Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu	461
Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem	463

LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 lat, chorzy na przewlekle wirusowe zapalenie wątroby typu B, charakteryzujący się obecnością HBV DNA w surowicy oraz antygenu HBs przez czas dłuższy niż 6 miesięcy oraz spełniający dwa spośród trzech poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) poziom wirerii HBV DNA powyżej 2000 IU/mL dla osób HBe (-) i powyżej 20 000 IU/mL dla osób HBe (+); 2) aktywność AIAT przekraczająca górną granicę normy w co najmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie nie krótszym niż trzy miesiące i nie dłuższym niż 12 miesięcy; 3) zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby. <p>W uzasadnionych przypadkach (marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizm, żylaki przełyku, naczyniakowatość, hemofilia i inne skazy krwotoczne) po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego, w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględniać badanie elastograficzne.</p> <p>1.2. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy z marskością wątroby oraz z wykrywalnym HBV DNA niezależnie od poziomu transaminaz (świadczeniobiorcy z niewyrównaną marskością wątroby są leczeni w trybie pilnym, z zastrzeżeniem ust.4 pkt 1).</p>	<p>1. Interferony:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) interferon pegylowany alfa-2a: <ol style="list-style-type: none"> a) 90 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań, b) 135 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań, c) 180 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań; 2) interferon rekombinowany alfa-2a: <ol style="list-style-type: none"> a) ampułkostrzykawki zawierające 3 mln j.m./0,5 ml, b) ampułkostrzykawki zawierające 6 mln j.m./0,5 ml, c) ampułkostrzykawki zawierające 9 mln j.m./0,5 ml; 3) interferon rekombinowany alfa-2b - wielodawkowy automatyczny dozownik po 18 MIU, 30 MIU lub 60 MIU, zawierający 1,2 ml roztworu o stężeniu 15 mln j.m./ml (6 dawek po 3 mln j.m.) lub 25 mln j.m./ml (6 dawek po 5 mln j.m.), lub 50 mln j.m./ml (6 dawek po 10 mln j.m.); 4) naturalny interferon leukocytamy: <ol style="list-style-type: none"> a) ampułki po 3 000 000 j.m., b) ampułki po 6 000 000 j.m. <p>Interferony dawkuje się zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych. Redukcja dawki możliwa jest zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) poziom wirerii HBV DNA; 2) oznaczenie antygenu HBs; 3) oznaczenie antygenu HBe; 4) oznaczenie przeciwciał anti-HBe; 5) oznaczenie przeciwciał anti-HCV; 6) oznaczenie przeciwciał anti-HIV; 7) morfologia krwi; 8) oznaczenie poziomu ALT; 9) proteinogram; 10) oznaczenie poziomu glukozy; 11) czas lub wskaźnik protrombinowy; 12) oznaczenie autoprzeciwciał; 13) oznaczenie poziomu TSH; 14) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3; 15) oznaczenie stężenia mocznika i kreatyniny; 16) USG jamy brzusznej; 17) biopsja wątroby – w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji; 18) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym. <p>2. Monitorowanie leczenia interferonem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w dniu rozpoczęcia terapii: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi, b) oznaczenie poziomu ALT,

<p>1.3. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy oczekujący na przeszczep narządowy niezależnie od poziomu wirerii HBV DNA i stwierdzonego poziomu aktywności AIAT.</p> <p>2. U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 18 lat stosuje się wyłącznie interferon rekombinowany alfa-2b.</p> <p>3. Lekiem pierwszego rzutu w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B dotychczas nieleczonych są interferony stosowane w monoterapii, o ile nie ma przeciwwskazań do ich podania. Preferowanym interferonem ze względu na wyniki leczenia jest interferon pegylowany alfa-2a, a pozostałe interferony bierze się pod uwagę tylko w szczególnych sytuacjach, podanych w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.</p> <p>4. Choroby lub stany wykluczające stosowanie interferonów</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) niewyrównana marskość wątroby; 2) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa; 3) niewyrównana cukrzyca insulinozależna; 4) choroby o podłożu autoimmunologicznym, z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1); 5) niewyrównana nadczynność tarczycy; 6) retinopatia (po konsultacji okulisty); 7) padaczka (po konsultacji neurologicznej); 8) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających; 9) ciąża lub karmienie piersią; 10) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej); 11) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej); 	<p>Leczniczego. Czas leczenia interferonami nie może przekroczyć 48 tygodni.</p> <p>2. Analogi nukleozydowe lub nukleotydydowe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) lamiwudyna: <ul style="list-style-type: none"> - tabletki po 100 mg - raz dziennie 1 tabletką; 2) entekawir: <ul style="list-style-type: none"> a) tabletki po 0,5 mg - raz dziennie 1 tabletką u osób uprzednio nieleczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi, b) tabletki po 1,0 mg - raz dziennie 1 tabletką u osób uprzednio leczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi; 3) adefowir: <ul style="list-style-type: none"> - tabletki po 10,0 mg - raz dziennie 1 tabletką; 4) tenofowir: <ul style="list-style-type: none"> - tabletki po 245 mg - raz dziennie 1 tabletką. <p>W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek możliwa jest zmiana dawkowania entekawiru, adefowiru i tenofowiru zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> c) czas lub wskaźnik protrombinowy, d) oznaczenie stężenia kreatyniny, e) oznaczenie poziomu AFP; <ol style="list-style-type: none"> 2) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi, b) oznaczenie poziomu ALT; 3) w 4, 12, 24, 48 tygodniu - oznaczenie stężenia kreatyniny; 4) w 12 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> a) poziom wirerii HBV DNA, b) oznaczenie antygenu HBsAg; 5) w 24, 48 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> a) oznaczenie antygenu HBsAg, b) oznaczenie antygenu HBeAg, c) oznaczenie przeciwciał anti-HBe, d) poziom wirerii HBV DNA; 6) w 12, 24, 36, 48 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> a) oznaczenie poziomu TSH, b) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3; 7) w 48 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> a) proteinogram, b) czas lub wskaźnik protrombinowy, c) oznaczenie poziomu AFP, d) USG jamy brzusznej. <p>3. Badania przy kwalifikacji do leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydydów</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) poziom wirerii HBV DNA; 2) oznaczenie antygenu HBe; 3) oznaczenie przeciwciał anti-HBe; 4) wirogram (lekooporność); 5) morfologia krwi; 6) oznaczenie poziomu ALT; 7) proteinogram;
---	--	--

- 12) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.

5. Kryteria wyłączenia z leczenia interferonem

- 1) brak odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia definiowanej jako zmniejszenie poziomu wirerii HBV DNA o co najmniej 1 log₁₀;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości lub nietolerancji na substancję czynną lub pomocniczą;
- 3) choroby lub stany wymienione w ust.4 ujawnione w trakcie leczenia interferonem.

6.1. W przypadkach niemożności zastosowania interferonów lub ich nieskuteczności należy rozważyć stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydowych.

6.2. U pacjentów HBeAg (-) leczenie należy rozpocząć od entekawiru albo tenofowiru albo lamiwudyny, a u osób HBeAg (+) leczenie należy rozpocząć od adefowiru albo entekawiru albo tenofowiru.

6.3. Po pierwszych 12 tygodniach leczenia analogami nukleozydowymi lub nukleotydowymi należy ocenić ich skuteczność. Dla kontynuacji leczenia określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym konieczne jest obniżenie początkowych wartości wirerii HBV DNA co najmniej o 1 log₁₀.

6.4. W uzasadnionych przypadkach leczenie określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym może być kontynuowane do 24 tygodnia, do ponownej oceny skuteczności, zgodnie z ust. 6.5.

W innych przypadkach należy zmienić lek po uzyskaniu wyniku lekooporności i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia.

6.5. Po 24 tygodniach terapii należy ponownie ocenić jej skuteczność poprzez ilościowe oznaczenie poziomu wirerii

- 8) czas lub wskaźnik protrombinowy;
- 9) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- 10) USG jamy brzusznej;
- 11) biopsja wątroby - w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji.

4. Monitorowanie leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydów

- 1) w dniu rozpoczęcia terapii:
 - a) morfologia krwi,
 - b) oznaczenie poziomu ALT,
 - c) czas lub wskaźnik protrombinowy,
 - d) oznaczenie stężenia kreatyniny,
 - e) oznaczenie poziomu AFP;
- 2) w 4, 12, 24, 48 tygodniu:
 - a) oznaczenie stężenia kreatyniny,
 - b) morfologia krwi,
 - c) oznaczenie poziomu ALT;
- 3) w 12 tygodniu - poziom wirerii HBV DNA;
- 4) w 24 i następnie co 24 tygodnie:
 - a) oznaczenie antygenu HBsAg,
 - b) oznaczenie antygenu HBeAg,
 - c) oznaczenie przeciwciał anty-HBe,
 - d) poziom wirerii HBV DNA,
 - e) oznaczenie lekooporności przy jej podejrzeniu;
- 5) w 48 tygodniu i następnie co 48 tygodni:
 - a) czas lub wskaźnik protrombinowy,
 - b) proteinogram,
 - c) oznaczenie poziomu AFP,
 - d) USG jamy brzusznej.

5. Monitorowanie programu:

<p>HBV DNA. W wypadku niewykrywalnego HBV DNA leczenie należy kontynuować do osiągnięcia punktu końcowego leczenia. W innym wypadku należy rozważyć zmianę leku po uzyskaniu wyniku wirogramu i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia, stosując monoterapię jednym z leków opisanych w programie.</p> <p>6.6. U świadczeniobiorców HBeAg (-), uprzednio nieleczonych, poddanych terapii lamiwudyną, u których stwierdza się spadek wirerii HBV DNA w 24 tygodniu powyżej $1 \log_{10}$ można kontynuować podawanie leku do osiągnięcia niewykrywalnego HBV DNA w 48 tygodniu.</p> <p>7. W uzasadnionych przypadkach, zwłaszcza po wyczerpaniu opcji terapeutycznych lub nieuzyskaniu nieoznaczalnej wirerii HBV DNA należy rozważyć leczenie interferonem. Ponadto w przypadkach stwierdzenia oporności na leki stosowane w monoterapii, wyczerpaniu opcji terapeutycznych i nieuzyskaniu nieoznaczalnej wirerii HBV DNA należy rozważyć wdrożenie terapii skojarzonej analogiem nukleotydowym i nukleozydowym, po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego i krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.</p> <p>8. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>8.1. Leczenie można zakończyć u osób leczonych dłużej niż rok, po stwierdzeniu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) serokonwersji w układzie "s" lub2) dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesięcy. <p>Badania wykonuje się w medycznym laboratorium diagnostycznym posiadającym odpowiedni certyfikat jakości.</p> <p>8.2. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i po przeszczepach narządowych terapię należy stosować bez ograniczeń czasowych.</p>		<ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	--

LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 roku życia, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność wirerii HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej; 2) obecność przeciwciał anti-HCV; 3) zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby określone z wykorzystaniem elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub określone z wykorzystaniem biopsji wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające. <p>1.2. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy powyżej 3 roku życia z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby.</p> <p>2. U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 5 roku życia stosuje się wyłącznie interferon pegylowany alfa-2b albo</p>	<p>1. Rybawiryna</p> <p>1.1. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2a:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) genotyp 1 lub 4: <ol style="list-style-type: none"> a) 1000 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała poniżej 75 kg, b) 1200 mg/dobę dla świadczeniobiorców o masie ciała równej lub powyżej 75 kg; 2) genotyp 2 lub 3 - 800 mg/dobę. 3) u świadczeniobiorców w wieku 5-17 lat 15 mg/kg masy ciała/dzień w dwóch dawkach podzielonych. <p>1.2. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem pegylowanym alfa-2b - zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b;</p> <p>1.3. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z interferonem rekombinowanym alfa-2a lub interferonem rekombinowanym alfa-2b:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 1000 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych dla świadczeniobiorców dorosłych o masie ciała poniżej 75 kg; 2) 1200 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych dla świadczeniobiorców dorosłych o masie ciała równej lub powyżej 75 kg; 3) 15 mg/kg masy ciała / dobę dla świadczeniobiorców od 3 do 18 roku życia. <p>1.4. Dawkowanie rybawiryny w terapii skojarzonej z sofosbuwirem lub sofosbuwirem+ledipaswirem - zgodnie z wytycznymi zawartymi w</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonami (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie HCV RNA metodą ilościową; 2) morfologia krwi; 3) oznaczenie poziomu ALT; 4) proteinogram; 5) czas lub wskaźnik protrombinowy; 6) oznaczenie autoprzeciwciał; 7) oznaczenie poziomu TSH; 8) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3; 9) oznaczenie poziomu kwasu moczowego; 10) oznaczenia poziomu mocznika i kreatyniny; 11) oznaczenie poziomu glukozy; 12) oznaczenie przeciwciał anti-HIV; 13) oznaczenie antygenu HBs; 14) USG jamy brzusznej; 15) badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby – elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsja wątroby (jeśli nie było wykonywane wcześniej); 16) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 17) oznaczenie genotypu HCV u osób leczonych interferonami pegylowanymi;

<p>interferon rekombinowany alfa-2b. U świadczeniobiorców powyżej 5 roku życia stosuje się interferon pegylowany alfa-2a albo interferon pegylowany alfa-2b albo interferon rekombinowany alfa-2b.</p> <p>3. Interferony pegylowane alfa w ramach programu mogą być stosowane:</p> <p>1) w monoterapii:</p> <p>a) u świadczeniobiorców dializowanych,</p> <p>b) u świadczeniobiorców przed i po przeszczepach narządowych,</p> <p>c) u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na rybawirybę;</p> <p>2) w leczeniu skojarzonym z rybawirybą u świadczeniobiorców:</p> <p>a) nieleczonych uprzednio interferonami,</p> <p>b) z nawrotem zakażenia,</p> <p>c) u których terapia interferonem rekombinowanym alfa lub interferonem rekombinowanym alfa i rybawirybą okazała się nieskuteczna,</p> <p>d) przed i po przeszczepach narządowych,</p> <p>e) u których terapia interferonem pegylowanym innego typu okazała się nieskuteczna jedynie w przypadku obserwowanej progresji choroby;</p> <p>3) w leczeniu skojarzonym z rybawirybą i symeprewirem u świadczeniobiorców powyżej 18 roku życia z genotypem 1 lub 4 z wyłączeniem pacjentów zakażonych genotypem 1a u których stwierdza się mutację Q80K</p> <p>a) wcześniej nieleczonych albo</p> <p>b) uprzednio leczonych nieskutecznie interferonem pegylowanym i rybawirybą, u których leczenie było przerwane po 12 tygodniach z powodu braku odpowiedzi wirusologicznej albo</p> <p>c) z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie</p>	<p>Charakterystyce Produktu Leczniczego odpowiednio sofosbuwiru lub sofosbuwiru+ledipaswiru.</p> <p>2. Interferon pegylowany alfa-2a</p> <p>2.1. Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2a w terapii skojarzonej z rybawirybą lub w monoterapii:</p> <p>1) 180 µg;</p> <p>2) 135 µg - u świadczeniobiorców ze schyłkową niewydolnością nerek oraz u świadczeniobiorców wymagających zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego częściowej redukcji dawki;</p> <p>3) 90 µg – u świadczeniobiorców wymagających zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego częściowej redukcji dawki;</p> <p>4) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa jest redukcja dawki (interferonu lub rybawiryby) albo przerwanie leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>5) u świadczeniobiorców w wieku 5-17 lat stosuje się interferon pegylowany alfa-2a w ampułkostrzykawkach, w skojarzeniu z rybawirybą, w dawkach tygodniowych zależnych od powierzchni ciała obliczonej wg wzoru Mostellera:</p> <p>a) 0,71-0,74 m² - 65µg</p> <p>b) 0,75-1,08 m² - 90 µg</p> <p>c) 1,09-1,51 m² - 135 µg</p> <p>d) >1,51 m² - 180 µg</p> <p>2.2. Czas terapii dla leczenia skojarzonego:</p> <p>1) genotyp 1 lub 4:</p> <p>a) 48 tygodni, gdy po 12 tygodniach stwierdzono brak wirerii HCV RNA,</p> <p>b) dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie, gdy stwierdzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niskie wyjściowe miano wirusa (≤800 000 j.m./ml) oraz - brak wirerii HCV RNA w 4 tygodniu leczenia oraz - brak wirerii HCV RNA w 24 tygodniu leczenia, 	<p>18) w przypadku zakażenia genotypem 1a i rozważania terapii z symeprewirem - badanie mutacji Q80K.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia interferonami (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami):</p> <p>1) świadczeniobiorcy z genotypem 2 lub 3 leczeni interferonem alfa pegylowanym:</p> <p>a) w 1 dniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu ALT; - morfologia krwi; - próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; <p>b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu ALT; - morfologia krwi; <p>c) w 12 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; <p>d) w 24 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu GGT; - oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; - oznaczenie poziomu AFP; - proteinogram; - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; - USG jamy brzusznej;
---	--	---

<p>interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną, przy czym stężenie HCV RNA przez cały okres terapii nie uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), albo</p> <p>d) z nawrotem zakażenia po terapii interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną zakończonej uzyskaniem negatywnego wyniku HCV RNA (HCV RNA niewykrywalne w chwili zakończenia terapii, lecz wykrywalne w okresie obserwacji po leczeniu), albo</p> <p>e) z częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie interferonem pegylowanym alfa z rybawiryną (stężenie HCV RNA w trakcie terapii uległo obniżeniu o więcej niż 2 logarytmy dziesiętne (100-krotnie), ale przez cały czas było wykrywalne);</p> <p>4) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną i sofosbuwirem w schematach wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla sofosbuwiru.</p> <p>4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia interferonami pegylowanymi alfa:</p> <p>1) przewlekłe zapalenie wątroby lub wyrównana marskość wątroby;</p> <p>2) pozawątrobowa manifestacja zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym.</p> <p>5. Interferony rekombinowane alfa w ramach programu mogą być stosowane:</p> <p>1) w monoterapii:</p> <p>a) u świadczeniobiorców dializowanych,</p> <p>b) u świadczeniobiorców przed lub po przeszczepach narządowych,</p> <p>c) u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na rybawirynę;</p> <p>2) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.</p>	<p>c) 72 tygodnie, gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej 2 log₁₀ i zanika po 24 tygodniach leczenia;</p> <p>2) genotyp 2 lub 3 - 24 tygodnie;</p> <p>3) niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HIV i HCV - 48 tygodni;</p> <p>4) niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HBV i HCV - 48 tygodni.</p> <p>2.3. Leczenie należy przerwać u świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2 stopnia włącznie w skali Scheuer'a lub odpowiadającemu temu stopniowi włóknieniu wątroby w innej skali, zakażonych genotypem 1 lub 4, u których:</p> <p>a) po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wirerii o minimum 2 log₁₀ względem wartości wyjściowej albo</p> <p>b) po 24 tygodniach terapii wiremia HCV RNA jest nadal wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2 log₁₀ względem wartości wyjściowej.</p> <p>2.4. U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby powyżej 2 stopnia w skali Scheuer'a lub odpowiadającemu temu stopniowi włóknieniu wątroby w innej skali lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tygodni.</p> <p>3. Interferon pegylowany alfa-2b</p> <p>3.1. Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2b w terapii skojarzonej z rybawiryną:</p> <p>1) 1,5 µg/kg masy ciała / tydzień - świadczeniobiorcy powyżej 18 roku życia;</p> <p>2) 60 µg/m² powierzchni ciała / tydzień - świadczeniobiorcy w wieku od 3 do 18 roku życia;</p> <p>3) w leczeniu skojarzonym świadczeniobiorcom o różnej masie ciała można podać zalecaną dawkę interferonu pegylowanego alfa-2b określoną w pkt 1, stosując wstrzykiwacze lub fiolki o różnej mocy w połączeniu z rybawiryną w odpowiedniej dawce zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla interferonu pegylowanego alfa-2b;</p>	<p>e) w 48 tygodniu - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową;</p> <p>2) świadczeniobiorcy z genotypem 1 lub 4 leczeni interferonem alfa pegylowanym:</p> <p>a) w 1 dniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu ALT; - próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; <p>b) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu ALT; <p>c) w 4 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową u świadczeniobiorców z genotypem 1 z wyjściową wiramią poniżej 600 000 IU/ml; <p>d) w 12, 24, 36, 48, 60 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu fT4; <p>e) w 12 tygodniu - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową;</p> <p>f) w 24 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; - oznaczenie poziomu AFP; <p>g) na zakończenie leczenia - w 24 albo 48, albo 72 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu GGT; - oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH;
--	---	---

<p>U świadczeniobiorców od 3 do 18 roku życia stosuje się interferon rekombinowany alfa-2b, po spełnieniu przez nich łącznie następujących warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia, brak cech dekompensacji czynności wątroby, stwierdzenie obecności HCV-RNA w surowicy, stwierdzenie obecności przeciwciał anty-HCV w surowicy. <p>6. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia interferonami rekombinowanymi alfa:</p> <ol style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do stosowania interferonu pegylowanego; nietolerancja lub działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego; przeciwwskazania do zastosowania interferonu pegylowanego alfa-2b u świadczeniobiorców poniżej 18 roku życia. <p>Interferon rekombinowany alfa w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych jest stosowany tylko w przypadku niemożności zastosowania interferonu pegylowanego alfa.</p> <p>7. Rybawiryna w ramach programu może być ponadto stosowana w skojarzeniu z sofosbuwirem lub sofosbuwirem+ledipaswirem w schematach zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiednio dla sofosbuwiru lub sofosbuwiru+ledipaswiru.</p> <p>8. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą; niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anty-HCV; 	<p>4) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwa jest redukcja dawki (interferonu lub rybawiryny) albo przerwanie leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>3.2. Dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2b w monoterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 0,5 µg/kg masy ciała / tydzień lub 1,0 µg/kg masy ciała / tydzień. Szczegóły dotyczące dawkowania w tym przypadku określone są w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <p>3.3. Czas terapii dla leczenia skojarzonego:</p> <ol style="list-style-type: none"> genotyp 1 lub 4: <ol style="list-style-type: none"> 48 tygodni, gdy po 12 tygodniach stwierdzono brak wirerii HCV RNA, dopuszczalne jest leczenie przez 24 tygodnie, gdy stwierdzono: <ul style="list-style-type: none"> niskie wyjściowe miano wirusa (< 600 000 j.m./ml) oraz brak wirerii HCV RNA w 4 tygodniu leczenia oraz brak wirerii HCV RNA w 24 tygodniu leczenia, 72 tygodnie, gdy po 12 tygodniach leczenia wiremia HCV RNA obniża się o co najmniej 2 log₁₀ i zanika po 24 tygodniach leczenia; genotyp 2 lub 3 - 24 tygodnie; niezależnie od genotypu, przy współistniejącym zakażeniu HIV i HCV - 48 tygodni. <p>3.4. Leczenie należy przerwać u świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2 stopnia łącznie w skali Scheuer'a lub odpowiadającemu temu stopniowi włóknieniu wątroby w innej skali, zakażonych genotypem 1 lub 4, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"> po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wirerii o minimum 2 log₁₀ względem wartości wyjściowej albo po 24 tygodniach terapii wiremia HCV RNA jest nadal wykrywalna, mimo że po 12 tygodniach zmniejszyła się o ponad 2 log₁₀ względem wartości wyjściowej. <p>3.5. U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby powyżej 2 punktów w skali Scheuer'a lub odpowiadającemu temu stopniowi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu FT4; - oznaczenie poziomu AFP; - proteinogram; - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; - USG jamy brzusznej; <p>h) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia - w 48 albo 72, albo 96 tygodniu</p> <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; <p>3) świadczeniobiorcy leczeni interferonem rekombinowanym alfa:</p> <ol style="list-style-type: none"> w 1 dniu: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu ALT; - próba ciążowa; w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi; - oznaczenie poziomu ALT; w 12, 24, 36 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu FT4; na zakończenie leczenia - w 24 albo 48 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> - oznaczenie poziomu GGT; - oznaczenie poziomu fosfatazy zasadowej; - oznaczenie stężenia kreatyniny; - oznaczenie poziomu kwasu moczowego; - oznaczenie poziomu TSH; - oznaczenie poziomu FT4; - oznaczenie poziomu AFP; - proteinogram;
--	---	--

<p>3) niewyrównana marskość wątroby; 4) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa; 5) niewyrównana cukrzyca insulinozależna; 6) choroby o podłożu autoimmunologicznym z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1); 7) niewyrównana nadczynność tarczycy; 8) retinopatia (po konsultacji okulistycznej); 9) padaczka (po konsultacji neurologicznej); 10) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających; 11) ciąża lub karmienie piersią; 12) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej); 13) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej); 14) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu, rybawiryny albo symeprewiru określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.</p> <p>9. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1) ujawnienie okoliczności określonych w ust. 8 w trakcie leczenia; 2) działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia: a) w opinii lekarza prowadzącego terapię lub b) zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych; 3) brak skuteczności leczenia zgodnie z zasadami określonymi dla poszczególnych leków stosowanych w programie.</p>	<p>włóknieniu wątroby w innej skali lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię kontynuuje się do 48 tygodni.</p> <p>4. Interferon rekombinowany alfa-2a oraz interferon rekombinowany alfa-2b</p> <p>4.1. Dawkowanie interferonu rekombinowanego alfa-2a oraz interferonu rekombinowanego alfa-2b w terapii skojarzonej z rybawiryną lub w monoterapii:</p> <p>1) świadczeniobiorcy powyżej 18 roku życia - zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych; 2) świadczeniobiorcy od 3 do 18 roku życia (może być stosowany jedynie interferon rekombinowany alfa-2b) - 3 mln j.m./m² powierzchni ciała, 3 razy w tygodniu przez 24 lub 48 tygodni, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.</p> <p>5. Symeprewir</p> <p>7.1 Symeprewir stosowany jest w dawce 150 mg (1 tabletkę 1 x dziennie).</p> <p>7.2 U pacjentów z genotypem HCV 1 lub 4, dotychczas nieleczonych lub z nawrotem po leczeniu PEG-interferonem i rybawiryną, schemat terapii polega na stosowaniu trzech leków (symeprewiru, interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny). U świadczeniobiorców, u których wiramia HCV RNA wynosi <25 IU/ml w tyg. 4 i jest niewykrywalna w tyg. 12, leczenie kontynuowane jest przy pomocy dwóch leków: interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny przez kolejne 12 tygodni. Całkowity czas trwania leczenia wynosi 24 tygodnie (12 tyg. P/R/SMV + 12 tyg. P/R). U świadczeniodawców z genotypem HCV 1 lub 4, dotychczas nieleczonych lub z nawrotem po leczeniu PEG-interferonem i rybawiryną z marskością wątroby i jednoczesnym współzakażeniem HIV całkowity czas trwania leczenia wynosi 48 tyg.</p> <p>U pacjentów, u których wiramia HCV RNA w tyg. 4 jest równa lub wyższa niż 25 IU/ml lub w tyg. 12 HCV RNA jest wykrywalne, leczenie należy przerwać.</p>	<p>- oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową; - USG jamy brzusznej; e) po 24 tygodniach od zakończenia leczenia - w 48 albo 72 tygodniu - oznaczenie HCV RNA metodą ilościową lub jakościową.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	---

7.3 U świadczeniobiorców z genotypem HCV 1 lub 4, u których podczas wcześniejszej terapii PEG-interferonem i rybawiryną stwierdzono brak odpowiedzi lub odpowiedź częściową (bez względu na stopień zaawansowania włóknienia oraz współzakażenie HIV), schemat terapii polega na stosowaniu trzech leków (symeprewiru, interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny) przez 12 tygodni. U świadczeniobiorców, u których wiremia HCV RNA wynosi <25 IU/ml w tyg. 4 i jest niewykrywalna w tyg. 12 oraz 24, leczenie kontynuowane jest przy pomocy dwóch leków: interferonu pegylowanego alfa oraz rybawiryny przez kolejne 24 tygodnie. Całkowity czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni (12 tyg. P/R/SMV + 36 tyg. P/R).

U pacjentów, u których wiremia HCV RNA w tyg. 4 jest równa lub wyższa niż 25 IU/ml albo w tyg. 12 lub 24 HCV RNA jest wykrywalne, leczenie należy przerwać.

7.4 W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami możliwa jest redukcja dawki interferonu i rybawiryny według wskazań ujętych w Charakterystykach Produktów Leczniczych.

7.5 Nie należy stosować redukcji dawek symeprewiru.

7.6 Symeprewir nie powinien być stosowany w monoterapii. W przypadku konieczności przerwania leczenia pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną podawanymi w skojarzeniu z symeprewirem, należy także odstawić symeprewir.

6. Sofosbuwir oraz sofosbuwir+lediipaswir finansowane są w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”- załącznik B.71. do obwieszczenia Ministra Zdrowia.

ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanych</p>	<p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 100-480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie),</p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – 200 - 480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);</p> <p>2) czynnik IX osoczopochodny: 100-400 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);</p> <p>3) czynnik IX rekombinowany: 120-480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 200 - 480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie),</p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – 300-480 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie);</p> <p>2) czynnik IX:</p> <p>a) 200-400 j.m. /kg m. c. na 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu, według schematu:</p> <p>1) pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 8 godzin;</p> <p>2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek</p>	<p>1. W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania:</p> <p>1) badania przesiewowe:</p> <p>a) czas krwawienia (metodą Copley'a),</p> <p>b) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),</p> <p>c) czas protrombinowy (PT),</p> <p>d) czas trombinowy (TT);</p> <p>2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;</p> <p>3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII;</p> <p>4) antygen czynnika von Willebranda (vWFAg);</p> <p>5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);</p> <p>6) wykonanie badań wirusologicznych (w tym HCV PCR, HBV PCR);</p> <p>7) morfologia krwi.</p> <p>W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1- 7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie</p>

czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.

1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:

- 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII;
- 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.

2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień

2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.

Substancja czynna finansowana w ramach wtórnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

2.2. Zapewnienie koncentratów osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, oraz koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Finansowanie realizacji

międzynarodowych/ kg m.c., co 12 godzin;

- 3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.;
- 4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.

Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego: 30 do 60 jednostek międzynarodowych/kg m.c.

Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.

zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.

2. Monitorowanie leczenia

2.1. Ocena skuteczności leczenia

W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:

- 1) RTG stawów - nie częściej niż raz w roku;
- 2) USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku;
- 3) NMR - w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.

2.2. W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.

Badania w monitorowaniu leczenia:

- 1) aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku;
- 2) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku;
- 3) obecność przeciwciał anty-HBs;
- 4) obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anty-HBs), u dodatknych przeciwciała anty-HBc i anty HBe, DNA HBV;
- 5) przeciwciała anty-HCV (raz w roku), u dodatknych RNA HCV;
- 6) przeciwciała anty-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatknych RNA HIV;
- 7) USG naczyń w okolicy dojścia żylnego, nie rzadziej niż raz w roku;
- 8) badanie ogólne moczu.

wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.

Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:

- 1) pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B;
- 2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.

4. Kryteria wyłączenia

Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).

5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta - uprzednio zakwalifikowanego - w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):

- 1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad

2.3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:

- 1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);
- 2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).

2.4. Oznaczanie inhibitora:

- 1) do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach;
- 2) powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy;
- 3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;
- 4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.

W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem.

W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).

3. Monitorowanie programu

- 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta

<p>6 miesięcy; 2) ukończenie 18 roku życia.</p> <p>6. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		<p>danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2) Uzupełnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>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.</p>
---	--	---

LECZENIE PIERWOTNYCH NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI U DZIECI

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) rozpoznanie pierwotnych zaburzeń odporności - według definicji WHO (World Health Organization na podstawie klasyfikacji IUIS: Frontiers in Immunology, 2011; 2: 54);</p> <p>2) wykluczenie innych przyczyn zaburzeń odporności;</p> <p>3) stężenie IgG poniżej dolnej granicy normy dla wieku (z wyjątkiem D80.3 i D80.6) jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii substytucyjnej.</p> <p>Kwalifikacja do programu przeprowadzana jest przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej, a w uzasadnionych przypadkach trudnych klinicznie, po zasięgnięciu opinii konsultanta wojewódzkiego lub konsultanta krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <p>Ciężkie uogólnione reakcje nadwrażliwości</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1 Pierwsze podanie immunoglobulin w dawce 0,6-0,8 g/kg m.c. we wlewie iv. w celu znormowania poziomu stężenia IgG w surowicy (dawka może być podzielona na dwa wlewy w odstępie 24 godzin).</p> <p>1.2 Kontynuacja leczenia wlewami w dawce do 0,6 g/kg m. c. w odstępach 3 do 5 tygodni. Modyfikacja dawki odpowiednio do udokumentowanego, osiągniętego ochronnego poziomu IgG w surowicy i stanu klinicznego pacjenta. Ewentualne dodatkowe przetoczenia przy ciężkich infekcjach. W szczególnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 0,8 g/kg m.c.).</p> <p>W przypadku postaci farmaceutycznej do podań podskórnych preparat powinien umożliwić osiągnięcie stałego poziomu IgG. Świadczeniobiorca może wymagać podania dawki nasycającej co najmniej 0,2 do 0,5 g/kg m.c. w okresie tygodnia (0,1 do 0,15 g/kg masy ciała w okresie jednego dnia). Po osiągnięciu stałego poziomu skumulowanej dawki miesięcznej rzędu 0,3 do 1,0 g/kg m.c. należy oznaczyć stężenia minimalne w celu dostosowania dawek i odstępu pomiędzy dawkami.</p> <p>Dawkowanie preparatów gammaglobulin do podawania podskórnego: Podskórne preparaty gammaglobulin wydawane są do domu przez placówki realizujące program lekowy. Świadczeniobiorca samodzielnie lub z pomocą podaje je przez pompę infuzyjną nie częściej niż 1 raz w tygodniu. Zależnie od stanu pacjenta i poziomu IgG w surowicy system podawania może być modyfikowany w ten sposób, że podanie leku</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) AlAT; 3) AspAT; 4) oznaczanie subpopulacji limfocytów; 5) oznaczanie poziomu immunoglobulin i podklas IgG lub swoistych przeciwciał; 6) proteinogram; 7) badanie czynności fagocytarnych i neutralizacji patogenów; 8) badanie ekspresji cząstek adhezyjnych; 9) badanie składowych dopełniacza; 10) test stymulacji limfocytów. <p>W przypadku preparatów gammaglobulin do podawania dożylnego lub podskórnego: badania wirusologiczne (zakażenia HBV, HCV) - przed włączeniem leczenia. O zestawie badań decyduje lekarz specjalista immunologii klinicznej podczas kwalifikacji do programu.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 Immunoglobuliny dożylnie</p> <p>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania:</p>

<p>na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu. Towarzyszący niedoborowi IgG niedobór IgA z występowaniem przeciwciał przeciwko IgA wymaga leczenia w ośrodku z oddziałem intensywnej terapii.</p>	<p>następuje 1 raz na 7 – 14 dni. Sumaryczna miesięczna dawka odpowiada dawkom preparatów dożylnych.</p> <p>Preparat immunoglobuliny ludzkiej do podawania podskórnego z zastosowaniem rekombinowanej hialuronidazy (Ig+rHuPH20): Dawka 0,4-0,8 g/kg m.c./miesiąc w odstępach od 2 do 4 tygodni. W początkowym okresie leczenia odstępy między pierwszymi infuzjami stopniowo wydłużać od podawania dawki co tydzień do podawania dawki co 3 lub 4 tygodnie. Skumulowaną dawkę miesięczną Ig 10% należy podzielić na 1. tydzień, 2. tydzień itd., zgodnie z planowanymi odstępami między infuzjami produktu leczniczego.</p> <p>Oba składniki podaje się w określonej kolejności: najpierw hialuronidazę, a następnie przez tę samą igłę 10% preparat immunoglobulin.</p> <p>W przypadku pacjentów zmieniających leczenie bezpośrednio z immunoglobuliny podawanej dożylnie bądź pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali immunoglobulinę dożylnie w udokumentowanych dawkach, produkt leczniczy należy podawać w tej samej dawce i z tą samą częstotliwością jak przy wcześniejszym leczeniu immunoglobuliną dożylną.</p> <p>W przypadku pacjentów leczonych aktualnie immunoglobuliną podawaną podskórną, początkowa dawka produktu leczniczego zawierającego immunoglobulinę ludzką z zastosowaniem rekombinowanej hialuronidazy powinna być taka sama jak w dotychczasowym leczeniu podskórnym, jednak może być dostosowana do 3- lub 4- tygodniowych odstępów między kolejnymi dawkami. Pierwszą infuzję ww. produktu leczniczego należy wykonać tydzień po ostatnim podaniu uprzednio stosowanej immunoglobuliny.</p> <p>Pacjenci dotychczas nieleczeni bądź leczeni preparatami do podawania dożylnego, wymagają szkolenia w warunkach szpitalnych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjent odbywa cztery do sześciu wizyt w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku; przed każdą wizytą określany jest poziom IgG 2) Wizyty pierwsza i/lub druga: SCiG podaje personel medyczny 3) Wizyty trzecia i/lub czwarta: SCiG podaje pacjent lub opiekun prawny pacjenta przy pomocy/ nadzorze personelu medycznego 4) Wizyty piąta i szоста (opcjonalnie): SCiG administruje samodzielnie pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta pod 	<p>a) morfologia krwi z rozmazem, b) AlAT, c) AspAT, d) poziom IgG w surowicy.</p> <p>Raz na 3 miesiące (przed podaniem immunoglobulin); w przypadku braku komplikacji raz na pół roku: - oznaczanie stężenia immunoglobulin IgG i podklas IgG lub swoistych przeciwciał w surowicy krwi.</p> <p>W przypadku wskazań dodatkowo: a) IgA w surowicy krwi, b) IgM w surowicy krwi.</p> <p>Raz na 6 miesięcy: - USG jamy brzusznej.</p> <p>Powikłania infekcyjne stanowią wskazania do wykonania badań: a) oznaczanie stężenia immunoglobulin IgG i podklas IgG lub swoistych przeciwciał w surowicy krwi. b) IgA w surowicy krwi, c) IgM w surowicy krwi, d) USG jamy brzusznej.</p> <p>2.2 Immunoglobuliny podskórne Badania kontrolne są wykonywane standardowo co 4-6 miesięcy: a) badania efektywności leczenia (stężenie IgG i podklas IgG lub swoistych przeciwciał), b) morfologia krwi z rozmazem, c) AlAT, d) AspAT.</p> <p>Raz na 6 miesięcy: - USG jamy brzusznej.</p> <p>Raz na rok: - badania wirusologiczne (zakażenia HBV, HCV).</p> <p>O zestawie badań w trakcie monitorowania leczenia</p>
---	---	--

	<p>nadzorem personelu medycznego</p> <ol style="list-style-type: none">5) Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie sposobu używania pompy strzykawkowej, techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia6) Pacjent otrzymuje preparaty SCIg (wraz z niezbędnym sprzętem medycznym umożliwiającym podanie preparatu i środkami zabezpieczającymi jałowość procedury) w ośrodku prowadzącym terapię PNO danego pacjenta7) Preparat do podawania podskórnego może być wydany dla celów terapii domowej na okres substytucyjnie przekraczający 3 miesiące	<p>w ramach programu lekowego decyduje lekarz specjalista immunologii klinicznej.</p>
--	---	---

LECZENIE PRZEDWCZESNEGO DOJRZEWANIA PŁCIOWEGO U DZIECI LUB ZAGRAŻAJĄCEJ PATOLOGICZNEJ NISKOROSŁOŚCI NA SKUTEK SZYBKO POSTĘPUJĄCEGO DOJRZEWANIA PŁCIOWEGO

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) przedwczesne dojrzewanie płciowe typu ośrodkowego u dzieci (objawy dojrzewania płciowego u dziewcząt poniżej 8 roku życia, u chłopców poniżej 10 roku życia) ustalone na podstawie badań laboratoryjnych i obrazowych oraz badania klinicznego;</p> <p>2) wczesne dojrzewanie płciowe z dużą akceleracją wieku kostnego i niskim przewidywanym wzrostem docelowym.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <p>1) osiągnięcie przez świadczeniobiorcę wieku chronologicznego właściwego dla wystąpienia cech dojrzewania płciowego;</p> <p>2) stwierdzenie wieku kostnego: powyżej 13 lat;</p> <p>3) zmniejszenie tempa wzrastania poniżej dolnej granicy normy dla okresu prepubertalnego (4 cm na rok).</p>	<p>1. Dawkowanie leuproreliny</p> <p>1.1. Dawka początkowa ustalana jest w zależności od masy ciała dziecka:</p> <p>1) masa ciała ≤ 25 kg, dawka 3,75 mg x 2, liczba wstrzyknięć 1, dawka całkowita 7,5 mg;</p> <p>2) masa ciała większa niż 25 do 37,5 kg, dawka 3,75 mg x 3, liczba wstrzyknięć 2, dawka całkowita 11,25 mg;</p> <p>3) masa ciała większa niż 37,5 kg, dawka 3,75 mg x 4, liczba wstrzyknięć 2, dawka całkowita 15 mg.</p> <p>Lek podawany jest co 4 tygodnie podskórnie lub domięśniowo.</p> <p>1.2. Dawka podtrzymująca</p> <p>Jeśli nie osiągnięto zahamowania wydzielania hormonów, dawkę leku należy stopniowo zwiększać o 3,75 mg, co 4 tygodnie. Każdorazowo należy zmienić miejsce wstrzyknięcia (skóra brzucha, pośladki, udo).</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie β-gonadotropiny kosmówkowej (β-HCG); 2) stężenie estradiolu; 3) stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu; 4) stężenie 17-hydroksyprogesteronu; 5) stężenie testosteronu; 6) test stymulacji wydzielania LH i FSH; 7) stężenie luteotropiny; 8) stężenie folikulotropiny; 9) stężenie prolaktyny; 10) profil steroidów w moczu (w zależności od potrzeb); 11) RTG śródreżca ręki niedominującej, z przynasadami kości przedramienia, celem oceny wieku kostnego; 12) USG miednicy małej i nadnerczy; 13) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny głowy (układu podwzgórzowo-przysadkowego) w celu wykluczenia guza wewnątrzczaszkowego; 14) pomiar wysokości i masy ciała, należy określić dotychczasowy przebieg wzrastania, dokonać oceny wzrostu rodziców, obliczyć wzrost docelowy dziecka; 15) należy ocenić obecność cech płciowych i stadium dojrzewania płciowego według skali Tannera-Marschalla.

2. Dawkowanie triptoreliny

U dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg zazwyczaj podaje się domięśniowo połowę zawartości ampułki 3,75 mg co 28 dni. U dzieci o masie ciała przekraczającej 20 kg zazwyczaj podaje się zawartość 1 ampułki 3,75 mg co 28 dni.

2. Monitorowanie leczenia

Po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lub po zmianie dawkowania:

- 1) LH;
- 2) FSH;
- 3) ocenić występowanie cech płciowych według kryteriów Tannera-Marschalla.

Co 12 miesięcy należy wykonać RTG śródreżca, z przynasadami kości przedramienia, celem oceny wieku kostnego.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE NISKOROSŁYCH DZIECI Z SOMATOTROPINOWĄ NIEDOCZYNNOCIĄ PRZYSADKI

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Do programu kwalifikuje Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. W przypadku stanów zagrożenia życia w następstwie trudnych do opanowania, nawracających stanów hipoglikemii u noworodków lub niemowląt, świadczeniobiorca kwalifikowany jest do terapii niezwłocznie po jego zgłoszeniu.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) niskorosłość, tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku, na siatkach centylowych dla populacji dzieci polskich; 2) upośledzone tempo wzrastania, poniżej -1 SD w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci polskich (wymagany jest co najmniej 6-miesięczny okres obserwacji w ośrodku uprawnionym do terapii hormonem wzrostu), z określeniem przewidywanego wzrostu ostatecznego, metodą Baley-Pineau; 3) opóźniony wiek kostny, oceniany metodą Greulich'a-Pyle; 4) wykluczenie innych, aniżeli SNP, przyczyn niskorosłości (niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zaburzenia wchłaniania i trawienia jelitowego, obciążenia dotyczące przebiegu ciąży i porodu, itp.); 5) niski wyrzut hormonu wzrostu (poniżej 10 ng/ml) w 2. godzinnym teście nocnego wyrzutu tego hormonu (co najmniej 5 pomiarów stężeń hormonu wzrostu - test przesiewowy); 6) obniżony wyrzut hormonu wzrostu (poniżej 10 ng/ml) w 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Somatotropina podawana codziennie wieczorem w dawce: 0,1 - 0,33mg (0,3 - 1,0 IU)/kg m.c. /tydzień.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie IGF-1; 2) stężenie witaminy 25OH wit. D lub wit. 1,25(OH)₂D₃; 3) stężenie Ca całkowitego i Ca²⁺ we krwi; 4) stężenie fosforanów we krwi; 5) stężenie fosforanów w moczu; 6) stężenie wapnia w moczu. <p>Badania wykonywane według standardów diagnozowania świadczeniobiorców z somatotropinową lub wielohormonalną niedoczynnością przysadki (SNP/WNP).</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 Po 90 dniach</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia IGF-1. <p>2.2 Co 90 dni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) próba zagęszczenia moczu z ewentualną korektą dawki hormonu antydiuretycznego (dotyczy niektórych świadczeniobiorców z WNP - najczęściej po zabiegach neurochirurgicznych z moczówką prostą); 2) test stymulacji wydzielania gonadotropin (z użyciem preparatu do stymulacji wydzielania gonadotropin - 4 pomiary stężeń FSH i LH oraz 1 pomiar stężeń estrogenów i androgenów) - dotyczy świadczeniobiorców z opóźnionym lub przedwczesnym pokwitaniem). <p>2.2 Co 180 dni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia glukozy we krwi z pomiarem odsetka

<p>dwóch, niezależnych testach stymulacji sekrecji tego hormonu (z uwagi na ryzyko powikłań testy te można wykonywać jedynie u dzieci powyżej 2 roku życia);</p> <ol style="list-style-type: none">7) nawracające stany hipoglikemii w okresie noworodkowym lub niemowlęcym, szczególnie u dzieci z wadami linii pośrodkowej twarzoczaszki;8) nieprawidłowości okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (TK z kontrastem, MRI). <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) złuszczenia głowy kości udowej;2) pseudo-tumor cerebri;3) cukrzyca;4) ujawnienia lub wznowy choroby rozrostowej;5) brak zgody pacjenta na kontynuację leczenia;6) niezadawalający efekt leczenia, tj. przyrost wysokości ciała świadczeniobiorcy leczonego hormonem wzrostu poniżej 3 cm/rok (nie dotyczy dziewcząt z dojrzałością szkieletu powyżej 14 lat i chłopców z dojrzałością szkieletu powyżej 16 lat);7) osiągnięcie wieku kostnego:<ol style="list-style-type: none">a) powyżej 16 lat przez dziewczynkę,b) powyżej 18 lat przez chłopca.		<p>glikowanej hemoglobiny A_{1c} lub co 365 dni:</p> <ol style="list-style-type: none">2) test obciążenia glukozą z pomiarem glikemii i insulinemii. <p>2.3 Co 180 dni</p> <ol style="list-style-type: none">1) pomiar stężenia TSH;2) pomiar stężenia IGF-1;3) pomiar stężenia fT₄;4) w zależności od potrzeb:<ol style="list-style-type: none">a) stężenie witaminy 25OH wit. D lub wit. 1,25(OH)₂D₃;b) jonogram w surowicy krwi (co najmniej pomiar stężenia Na⁺, fosforanów oraz Ca całkowitego i Ca²⁺);c) stężenie fosforanów w moczu;d) stężenie wapnia w moczu. <p>2.4 Co 365 dni</p> <ol style="list-style-type: none">1) RTG śródreżca z bliższą przynasadą kości przedramienia (do oceny wieku kostnego);2) przy podejrzeniu złuszczenia głowy kości udowej:<ol style="list-style-type: none">a) konsultacja ortopedyczna,b) RTG lub USG stawów biodrowych,c) poszerzone o TK lub MRI stawów biodrowych;3) w przypadku wystąpienia objawów pseudo-tumor cerebri:<ol style="list-style-type: none">a) konsultacja okulistyczna,b) konsultacja neurologiczna,c) obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego TK z kontrastem lub MRI;4) w przypadku podejrzenia lub wznowy choroby rozrostowej lub innych poważnych powikłań:<ol style="list-style-type: none">a) konsultacja okulistyczna,b) konsultacja neurologiczna,c) konsultacja neurochirurgiczna,d) morfologia krwi z rozmazem,
--	--	--

		<p>e) TK z kontrastem lub MRI OUN, f) inne konsultacje i badania w zależności od potrzeb;</p> <p>2.5 Badania po zakończeniu terapii hormonem wzrostu</p> <p>1) miesiąc po zakończeniu terapii hormonem wzrostu test stymulacji wydzielania GH insuliną (8 pomiarów stężeń GH) przed przekazaniem świadczeniobiorców pod opiekę poradni endokrynologii dla osób dorosłych).</p> <p>Badania są wykonywane według standardów diagnozowania świadczeniobiorców z somatotropinową lub wielohormonalną niedoczynnością przysadki (SNP/WNP).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
--	--	--

LECZENIE NISKOROSŁYCH DZIECI Z CIĘŻKIM PIERWOTNYM NIEDOBOREM IGF-1

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Świadczeniobiorców do programu kwalifikuje, według standardów diagnozowania pacjentów z ciężkim pierwotnym niedoborem insulinopodobnego czynnika wzrostu-1, Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) skrajna niskorosłość, tj. wysokość ciała poniżej -3 SD w odniesieniu do płci i wieku, na siatkach centylowych dla populacji dzieci polskich; 2) stężenie IGF-1 poniżej -2,5 SDS w odniesieniu do płci i wieku; 3) prawidłowe stężenie GH (w teście krótkiego nocnego wyrzutu tego hormonu - co najmniej 5 pomiarów stężeń hormonu wzrostu, w uzasadnionych przypadkach poszerzone o wykonanie dwóch testów stymulacji sekrecji tego hormonu); 4) wykluczenie innych, aniżeli ciężki pierwotny niedobór IGF-1, przyczyn niskorosłości (niedokrwistość, choroby wątroby, niedoczynność tarczycy, zaburzenia wchłaniania i trawienia jelitowego, obciążenia dotyczące przebiegu ciąży i porodu, itp.); 5) rozpoznanie ciężkiego pierwotnego niedoboru IGF-1 potwierdzone testem generacji somatomedyn; 6) w przypadkach wątpliwych badania molekularne w kierunku rozpoznania mutacji w obrębie receptora hormonu 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Mecaserminum podawane jest w dawce 0,04 - 0,12 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia IGF-1; 2) pomiar stężenia IGFBP₃; 3) pomiar stężenia glukozy we krwi; 4) test obciążenia glukozą z pomiarem glikemii i insulinemii; 5) pomiar odsetka glikowanej hemoglobiny HbA_{1c}; 6) pomiar stężenia TSH, pomiar stężenia fT₄; 7) jonogram surowicy krwi (co najmniej pomiar stężenia Na⁺); 8) konsultacja laryngologiczna z audiogramem; 9) konsultacja kardiologiczna z USG układu sercowo-naczyniowego; 10) konsultacja okulistyczna (w zależności od potrzeb); 11) RTG śródreżca z bliższą przynasadą kości przedramienia (do oceny wieku kostnego); 12) obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego (TK z kontrastem lub MRI). <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 30 dni po rozpoczęciu leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia IGF-1; 2) pomiar stężenia IGFBP₃; 3) pomiar stężenia glukozy we krwi; 4) test obciążenia glukozą z pomiarem glikemii i insulinemii

wzrostu, mutacji genu kodującego syntezę IGF-1 lub promotora tego genu.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu lub czasowego zaprzestania terapii preparatem rhIGF-1

- 1) nawracające, zagrażające życiu stany hipoglikemii;
- 2) złuszczenia głowy kości udowej;
- 3) pseudo-tumor cerebri;
- 4) ujawnienia lub wznowy choroby rozrostowej;
- 5) brak zgody pacjenta na kontynuację leczenia;
- 6) niezadawalający efekt leczenia, tj. przyrost wysokości ciała pacjenta leczonego za pomocą rhIGF-1 < 3 cm/rok;
- 7) osiągnięcie wieku kostnego:
 - a) powyżej 14 lat przez dziewczynkę,
 - b) powyżej 16 lat przez chłopca.

lub

- 5) pomiar odsetka glikowanej hemoglobiny HbA_{1c}.

2.2 Co 90 dni

- 1) pomiar stężenia IGF-1;
- 2) pomiar stężenia IGFBP3;
- 3) pomiar stężenia glukozy we krwi.

2.3 Co 180 dni

- 1) pomiar stężenia TSH;
- 2) pomiar stężenia fT4;
- 3) jonogram surowicy krwi (co najmniej pomiar stężenia Na⁺);
- 4) pomiar odsetka glikowanej hemoglobiny HbA_{1c} lub co 365 dni
- 5) test obciążenia glukozą z pomiarem glikemii i insulinemii

2.5 Co 365 dni

- 1) konsultacja laryngologiczna z audiogramem;
- 2) konsultacja kardiologiczna z USG układu sercowo-naczyniowego;
- 3) RTG śródreżcza z bliższą przynasadą kości przedramienia (do oceny wieku kostnego);
- 4) obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego (TK z kontrastem lub MRI) - w zależności od potrzeb.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co

		3 miesiące oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

LECZENIE CIĘŻKICH WRODZONYCH HIPERHOMOCYSTEINEMII

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji pacjentów do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Leczenie następujących niedoborów enzymatycznych: beta-syntazy cystationiny (CBS), reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) oraz niektórych zaburzeń metabolizmu kofaktora kobalaminy (cbl C,D,E,F,G):</p> <p>1) wysoki poziom homocysteiny we krwi, tj. > 50 $\mu\text{mol/l}$, oraz nieprawidłowy poziom metioniny, tj. < 5 lub > 40 $\mu\text{mol/l}$, po wykluczeniu niedoboru witaminy B₁₂ i kwasu foliowego. W przypadku niedoborów witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego należy dokonać powtórnej oceny poziomu homocysteiny i metioniny po uzupełnieniu niedoborów;</p> <p>2) w przypadku rozpoznania homocystynurii klasycznej (deficyt CBS) negatywny wynik testu obciążenia witaminą B₆ (pirydoksyną). Za negatywny wynik testu należy rozumieć brak redukcji lub redukcję mniejszą niż 30% od stanu wyjściowego poziomu homocysteiny lub metioniny; kolejno w pierwszej dobie po podaniu doustnym 100 mg pirydoksyny, w przypadku braku reakcji w drugiej dobie należy podać 200 mg pirydoksyny. Jeżeli nadal brak reakcji w trzeciej dobie testu zalecane jest 500 mg (u</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1 Zalecana dawka dobową betainy bezwodnej u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 10 lat wynosi 6 g.</p> <p>Preparat podaje się doustnie, dwa razy na dobę, w dawkach podzielonych po 3 g.</p> <p>W ciężkich postaciach deficytu MTHFR może wystąpić konieczność zwiększenia dawki do 9 g betainy na dobę.</p> <p>1.2 U dzieci w wieku poniżej 10 lat zwykle skuteczne jest dawkowanie 100 mg/kg mc/dobę w 2 dawkach podzielonych; zwiększenie dawkowania ponad 2 razy na dobę lub zwiększenie wielkości dawki ponad 150 mg/kg mc/dobę nie jest zalecane, bo nie zwiększa skuteczności leczenia.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) poziom homocysteiny całkowitej we krwi; 2) poziom metioniny we krwi (aminoacydogram); 3) morfologia krwi; 4) stężenie witaminy B₁₂ i kwasu foliowego we krwi; 5) profil kwasów organicznych moczu metodą GC/MS z ilościową oceną wydalania kwasu metylomalonowego; 6) profil acylokarnityn metodą MS/MS; 7) MRI OUN; 8) konsultacja neurologiczna; 9) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji; 10) badanie densytometryczne kośćca (dla pacjentów powyżej 5 roku życia); 11) konsultacja okulistyczna, z oceną narządu wzroku w lampie szczelinowej (jeśli pacjent nie przeżył lansektomii). <p>2. Monitorowanie leczenia raz na 180 dni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) poziom homocysteiny całkowitej we krwi; 2) poziom metioniny we krwi (aminoacydogram); 3) morfologia krwi; 4) stężenie witaminy B₁₂, kwasu foliowego, witaminy 250HD₃ we krwi; 5) poziom Ca, PO₄³⁻, fosfatazy alkalicznej we krwi; 6) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji; 7) badanie densytometryczne kośćca (dla pacjentów powyżej 5 roku życia);

dzieci do 3 roku życia dawka pirydoksyny w trzeciej dobie testu wynosi 300 mg). Poziomy homocysteiny i metioniny powinny być oznaczane 24 godziny po każdej dawce witaminy B₆;

3) w przypadku niejednoznacznych wyników badań biochemicznych wskazane jest potwierdzenie rozpoznania badaniem enzymatycznym, analizą komplementarności w fibroblastach skóry lub analizą DNA.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia:

- 1) wystąpienie nadwrażliwości na betainę;
- 2) pozytywny wynik testu z witaminą B₆ - pacjenci z tym typem homocystynurii witaminoB₆-zależnej odpowiadają bowiem na leczenie pirydoksyną w stopniu zadowalającym i nie wymagają dodatkowej podaży betainy;
- 3) dyskwalifikacja z powodu działań niepożądanych leku, w tym wystąpienia obrzęku mózgu związanego z wysokim poziomem metioniny we krwi > 1000 µmol/l u pacjentów z homocystynurią klasyczną (deficyt CBS);
- 4) stwierdzenie nieskuteczności leczenia - weryfikacji skuteczności leczenia dokonuje co 6 miesięcy Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii;
- 5) ciąża lub karmienie piersią.

- 8) konsultacja neurologiczna;
- 9) konsultacja dietetyczna.

W przypadku napadowych objawów neurologicznych konieczne są aktualne badania MRI OUN lub EEG (zależnie od objawów). Okresowej skuteczności terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich po przedstawieniu przez lekarza prowadzącego wymaganych kart monitorowania pacjenta.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE CHOROBY POMPEGO

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Klasyczna postać (wczesna, typ niemowlęcy) oraz nieklasyczna postać (późna, <i>late-onset</i>) choroby Pompego, zdiagnozowana na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry, potwierdzona badaniem molekularnym.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub laktacja; 2) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawka preparatu alglukozydazy alfa wynosi 20 mg/kg masy ciała, podawana raz na dwa tygodnie, w postaci infuzji. Lek należy podawać stopniowo. Zaleca się rozpoczęcie wlewu z szybkością 1 mg/kg m.c./h i stopniowe zwiększanie szybkości podawania leku o 2 mg/kg m.c./h, co 30 minut, do osiągnięcia maksymalnej szybkości 7 mg/kg m.c./h, jeśli nie wystąpią niepożądane reakcje związane z infuzją. Podawanie leku powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu choroby Pompego lub dziedzicznych zaburzeń metabolizmu. Z uwagi na możliwość występowania objawów niepożądanych, z wstrząsem włącznie, lek należy podawać przy bezpośrednim dostępie do leków, sprzętu i aparatury ratującej życie.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1 Postać klasyczna choroby</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wykazanie braku lub głębokiego niedoboru aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym; 2) ocena miana CRIM (<i>cross-reactive immunological material</i>) – wynik badania nie jest konieczny do rozpoczęcia leczenia, ale jest uzupełniany w karcie pacjenta oraz w rejestrze SMPT niezwłocznie po jego uzyskaniu; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) układ krzepnięcia (INR, APTT); 5) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT; 6) aktywność CK, CK-MB; 7) gazometria; 8) USG jamy brzusznej z oceaną wątroby; 9) pomiary antropometryczne; 10) ciśnienie tętnicze krwi; 11) EKG; 12) USG serca; 13) RTG klatki piersiowej; 14) konsultacja pulmonologiczna; 15) konsultacja neurologiczna; 16) konsultacja kardiologiczna.

leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy;
3) znaczna progresja choroby, pojawiająca się pomimo leczenia.

1.2. Postać nieklasyczna choroby

- 1) wykazanie braku lub głębokiego niedoboru aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym;
- 2) morfologia krwi z rozmazem;
- 3) układ krzepnięcia (INR, APTT);
- 4) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT, GGTP;
- 5) stężenie CK, CK-MB;
- 6) gazometria;
- 7) USG jamy brzusznej;
- 8) RTG kręgosłupa (odcinek piersiowy i lędźwiowy);
- 9) pomiary antropometryczne;
- 10) ciśnienie tętnicze krwi;
- 11) EKG;
- 12) USG serca;
- 13) RTG klatki piersiowej;
- 14) konsultacja pulmonologiczna (z oceną wydolności oddechowej);
- 15) badanie spirometryczne w pozycji siedzącej i stojącej (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania);
- 16) konsultacja laryngologiczna;
- 17) badanie audiometryczne;
- 18) badanie okulistyczne;
- 19) konsultacja ortopedyczna (z oceną statyki kręgosłupa);
- 20) konsultacja neurologiczna (z oceną siły mięśniowej np. za pomocą dynamometru);
- 21) konsultacja kardiologiczna;
- 22) konsultacja psychologiczna;

- 23) test 3/6 minutowego marszu (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania);
- 24) ocena sprawności ruchowej za pomocą wskaźnika Barthel.

2. Monitorowanie leczenia

2.1 Co 180 dni (okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie świadczeniobiorców z chorobą Pompego. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii);

2.1.1. Postać klasyczna choroby

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT;
- 3) stężenie CK, CK-MB;
- 4) gazometria;
- 5) układ krzepnięcia (INR, APTT);
- 6) ocena masy i długości ciała;
- 7) ciśnienie tętnicze krwi;
- 8) EKG;
- 9) USG serca;
- 10) USG jamy brzusznej;
- 11) RTG klatki piersiowej;
- 12) konsultacja neurologiczna;
- 13) konsultacja kardiologiczna;
- 14) konsultacja pulmonologiczna.

2.1.2. Postać nieklasyczna choroby

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT;

- 3) stężenie CK, CK-MB;
- 4) saturacja krwi;
- 5) gazometria;
- 6) badanie spirometryczne (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania);
- 7) pomiary antropometryczne;
- 8) ciśnienie tętnicze krwi;
- 9) EKG;
- 10) USG serca
- 11) test 3/6 minutowego marszu (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania);
- 12) konsultacja neurologiczna (z oceną siły mięśniowej np. za pomocą dynamometru);
- 13) konsultacja kardiologiczna.

2.2. Co 365 dni

2.2.1. Postać klasyczna choroby

- 1) badanie miana przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa (badanie nieobligatoryjne – zalecane przez Zespół Koordynacyjny).

2.2.2. Postać nieklasyczna choroby

- 1) badanie miana przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa (badanie nieobligatoryjne – zalecane przez Zespół Koordynacyjny);
- 2) konsultacja ortopedyczna (opcjonalnie RTG odcinka piersiowego lub lędźwiowego kręgosłupa);
- 3) ocena sprawności ruchowej za pomocą wskaźnika Barthel;
- 4) konsultacja pulmonologiczna;
- 5) RTG klatki piersiowej;
- 6) konsultacja laryngologiczna (w tym audiologia).

		<p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

LECZENIE CHOROBY GAUCHER'A

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia co 6 miesięcy odbywa się, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) brak lub znaczny niedobór aktywności enzymu β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym.</p> <p>Refundowane jest leczenie świadczeniobiorców z typem I choroby oraz z typem III choroby.</p> <p>Nie jest refundowane leczenie świadczeniobiorców z asymptomatyczną (bezobjawową) postacią choroby Gauchera.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawka imiglucerazy zależy od ciężkości objawów i wynosi 15-60 U/kg m.c. podawanych co 14 \pm3 dni w postaci jednodobowych wlewów dożylnych.</p> <p>W przypadku braku efektywności zastosowanej dawki po 6 mies. terapii dawkę imiglucerazy można zwiększyć do maksymalnej dawki, t.j. do 60 U/kg m.c. podawanych co 14 \pm3 dni (przed zwiększeniem dawki należy oznaczyć miano przeciwciał przeciw imiglucerazie).</p> <p>W przypadku zwiększenia dawki leku do 60 U/kg m.c., przy braku skuteczności leczenia, w takiej, maksymalnej dawce po 6 miesiącach terapii, lek należy odstawić, ponieważ wskazuje to, iż leczenie jest nieefektywne.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone wynikiem badania molekularnego; 2) morfologia krwi pełna z rozmazem; 3) układ krzepnięcia: APTT, INR; 4) próby wątrobowe: AlAT, AspAT; 5) aktywność fosfatazy alkalicznej; 6) stężenia witaminy D i B12; 7) chitotriozydaza; 8) USG jamy brzusznej, z określeniem wielkości wątroby śledziony; 9) pomiary antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała); 10) badanie densytometryczne kości (DEXA); 11) MRI kości długich (badanie obligatoryjne jedynie u pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych); 12) EKG; 13) UKG (w uzasadnionych przypadkach); 14) konsultacja neurologiczna (jedynie u świadczeniobiorców z podejrzeniem typu III choroby); 15) konsultacja kardiologiczna (w uzasadnionych przypadkach); 16) konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach) 17) spirometria (u pacjentów powyżej 7 roku życia).

3. Kryteria wyłączenia

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na imiglucerazę;
- 2) znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo podjętego leczenia;
- 3) pacjenci z asymptomatyczną (bezobjawową) postacią choroby Gauchera;
- 4) pacjenci z typem II choroby;
- 5) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu.

2. Monitorowanie leczenia**2.1 Co 180 dni**

- 1) morfologia krwi pełna z rozmazem;
- 2) układ krzepnięcia: APTT, INR;
- 3) chitotriozydaza;

Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjenta z chorobą Gauchera.

2.2 Co 365 dni

- 1) badanie densytometryczne kości (DEXA);
- 2) MRI kości długich (badanie obligatoryjne jedynie u pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych);
- 3) EKG;
- 4) UKG (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym);
- 5) konsultacja kardiologiczna (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym);
- 6) konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach)
- 7) USG jamy brzusznej z określeniem wielkości wątroby i śledziony;
- 8) pomiary antropometryczne, z oceną tempa wzrastania u dzieci do zakończenia procesu wzrastania;
- 9) spirometria (u pacjentów powyżej 7 roku życia).

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

		<ol style="list-style-type: none">2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

LECZENIE CHOROBY HURLER

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji Brak lub głęboki niedobór aktywności enzymu α-L-iduronidaza w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich, na podstawie nadesłanej Karty Monitorowania Terapii.</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia 1) ciąża lub laktacja;</p>	<p>1. Dawkowanie Zalecana dawka laronidazy wynosi 100 j./kg masy ciała, podawana raz w tygodniu, we wlewie dożylnym.</p> <p>Początkowa prędkość infuzji wynosi 2 j./kg m.c./h. Prędkość infuzji można stopniowo zwiększać, co 15 minut, przy dobrej tolerancji leku, aż do maksymalnej prędkości 43 j./kg m.c./h</p> <p>Całkowitą objętość leku należy podać w okresie około 3-4 godzin.</p> <p>Podawanie leku powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z mukopolisacharydozą typu 1 lub innych dziedzicznych zaburzeń metabolizmu.</p> <p>Z uwagi na możliwość występowania objawów niepożądanych, z wstrząsem włącznie, lek należy podawać przy bezpośrednim dostępie do leków, sprzętu i aparatury ratującej życie.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stwierdzenie braku lub głębokiego niedoboru aktywności α-L-iduronidazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym; 2) badanie wydalania glikozaminoglikanów z moczem; 3) ocena miana przeciwciał przeciwko α-L-iduronidazie (nie jest badaniem obowiązkowym); 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT; 6) stężenie fosfatazy alkalicznej; 7) stężenie witamin E i D; 8) ocena równowagi kwasowo-zasadowej; 9) USG jamy brzusznej, z oceną objętości wątroby i śledziony; 10) MRI OUN, z oceną odcinka szyjnego kręgosłupa; 11) RTG kości, co najmniej RTG kręgosłupa; 12) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji; 13) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 14) EKG; 15) USG układu sercowo-naczyniowego; 16) konsultacja laryngologiczna; 17) badanie audiometryczne; 18) konsultacja ortopedyczna, z oceną ruchomości stawów; 19) EMG, do oceny występowania zespołu cieśni nadgarstka; 20) konsultacja neurologiczna; 21) konsultacja kardiologiczna;

<ol style="list-style-type: none">2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na laronidazę;3) znaczna progresja choroby pomimo podjętego leczenia;4) stan po HSCT po uzyskaniu zadowalającego poziomu enzymu we krwi obwodowej (zadowalającego chimeryzmu);5) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu.		<ol style="list-style-type: none">22) test 3/6 minutowego marszu;23) pomiary antropometryczne;24) badanie spirometryczne układu oddechowego;25) badanie okulistyczne z oceną w lampie szczelinowej. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 Raz na 180 dni</p> <ol style="list-style-type: none">1) morfologia krwi z rozmazem;2) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT;3) stężenie fosfatazy alkalicznej;4) test 3/6 minutowego marszu. <p>Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjentów z chorobą Hurler. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.</p> <p>2.2 Co 365 dni</p> <ol style="list-style-type: none">1) ocena wydalania glikozaminoglikanów z moczem (po 6 miesiącach od wprowadzenia terapii, a następnie co 365 dni);2) stężenie witaminy E i D;3) USG jamy brzusznej, z oceną objętości wątroby i śledziony;4) MRI OUN, z oceną odcinka szyjnego kręgosłupa (MRI OUN w przypadku nieprawidłowości w poprzednim badaniu lub pojawienia się lub nasilenia objawów neurologicznych);5) pomiary antropometryczne;6) EKG;7) USG serca;8) konsultacja kardiologiczna;9) konsultacja laryngologiczna;
--	--	--

- 10) badanie audiometryczne;
- 11) konsultacja ortopedyczna z oceną zakresu ruchomości stawów;
- 12) EMG, do oceny występowania zespołu cieśni nadgarstka (w uzasadnionych przypadkach);
- 13) konsultacja neurologiczna;
- 14) badanie spirometryczne układu oddechowego;
- 15) badanie okulistyczne z oceną w lampie szczelinowej;
- 16) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji;
- 17) test 3/6 minutowego marszu;
- 18) RTG kości, co najmniej RTG kręgosłupa;
- 19) pomiar ciśnienia tętniczego krwi.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE MUKOPOLISACHARYDOZY TYPU II (ZESPÓŁ HUNTERA)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>a) mukopolisacharydoza typu II zdiagnozowana na podstawie udokumentowanego, znacznego deficytu aktywności enzymu sulfatazy iduronianu w surowicy lub leukocytach krwi obwodowej lub w fibroblastach skóry;</p> <p>b) wiek chorego powyżej ukończonego 5 roku życia.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <p>1) ciąża lub laktacja;</p> <p>2) obecność poważnych wrodzonych anomalii rozwojowych lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Sulfataza iduronianu podawana jest w dawce 0,5 mg/kg masy ciała, co tydzień, w postaci dożylnego wlewu, trwającego ok. 3 godzin, który może być stopniowo skracany do 1 godziny, jeśli nie występują reakcje niepożądane związane z jego podaniem.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) układ krzepnięcia; 3) proteinogram; 4) gazometria; 5) AspAT, AlAT, CK, bilirubina; 6) cholesterol; 7) witamina D i K; 8) wydalanie mukopolisacharydów z moczem; 9) poziom przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu (badanie nie jest obligatoryjne); 10) parametry życiowe; 11) pomiary antropometryczne; 12) EEG; 13) EKG; 14) echokardiografia; 15) RTG klatki piersiowej; 16) USG jamy brzusznej; 17) MRI OUN z uwzględnieniem odcinka szyjnego kręgosłupa; 18) RTG kręgosłupa; 19) diagnostyka zespołu cieśni nadgarstka (EMG); 20) badanie pulmonologiczne (wydolność oddechowa, spirometria); 21) badanie audiometryczne; 22) badanie ortopedyczne, z oceną ruchliwości stawów

<p>ds. Chorób Ultrazadkich, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia;</p> <p>3) znaczna progresja choroby pomimo leczenia.</p>		<p>23) badanie okulistyczne;</p> <p>24) badanie psychologiczne z określeniem ilorazu inteligencji lub rozwoju psychoruchowego u młodszych dzieci;</p> <p>25) badanie narządu ruchu oraz funkcji motorycznych;</p> <p>26) test 3/6 minutowego marszu;</p> <p>27) test SF36.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 W pierwszym roku leczenia wykonywanie badań powinno być przeprowadzone co 6 miesięcy</p> <ol style="list-style-type: none">1) morfologia krwi z rozmazem;2) układ krzepnięcia;3) gazometria;4) CK;5) AspAT, AlAT, bilirubina;6) wydalanie mukopolisacharydów z moczem;7) poziom przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu (badanie nie jest obligatoryjne);8) ocena parametrów życiowych;9) pomiary antropometryczne;10) EKG;11) echokardiografia;12) EEG;13) USG jamy brzusznej;14) badanie pulmonologiczne (wydolność oddechowa, spirometria);15) badanie ortopedyczne, z oceną ruchliwości stawów;16) badanie narządu ruchu oraz funkcji motorycznych;17) badanie psychologiczne z określeniem ilorazu inteligencji lub rozwoju psychoruchowego u młodszych dzieci;18) test 3/6 minutowego marszu;19) test SF36. <p>Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz</p>
---	--	--

		<p>niezaangażowany w leczenie pacjentów z chorobą Hunter. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarazadkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.</p> <p>2.2 Co 365 dni</p> <ol style="list-style-type: none">1) cholesterol;2) witaminy D i K;3) RTG klatki piersiowej;4) RTG kręgosłupa;5) MRI OUN wskazane przede wszystkim w przypadku współistniejącego wodogłowia (w zależności od decyzji lekarza);6) badanie audiometryczne;7) badanie okulistyczne, z oceną dna oka;8) diagnostyka zespołu cieśni nadgarstka (EMG). <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

LECZENIE MUKOPOLISACHARYDOZY TYPU VI (ZESPÓŁ MAROTEAUX – LAMY)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Mukopolisacharydoza typu VI zdiagnozowana na podstawie udokumentowanego deficytu aktywności enzymu 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzonego badaniem molekularnym.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub laktacja; 2) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia; 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka galsulfazy wynosi 1 mg/kg masy ciała podawanej raz w tygodniu w postaci wlewu dożylnego przez 4 godziny. Początkową prędkość wlewu można dostosować tak, aby około 2,5% całkowitego roztworu zostało podane w okresie pierwszej godziny, a pozostała jego objętość (około 97,5%) przez kolejne 3 godziny infuzji.</p> <p>Podawanie leku powinno być nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z mukopolisacharydozą typu VI lub innych dziedzicznych zaburzeń metabolizmu.</p> <p>Z uwagi na możliwość występowania objawów niepożądanych, z wstrząsem włącznie, lek należy podawać przy bezpośrednim dostępie do leków, sprzętu i aparatury ratującej życie.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stwierdzenie braku lub głębokiego niedoboru aktywności 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym; 2) ocena wydalania glikozaminoglikanów z moczem; 3) ocena miana przeciwciał przeciwko 4-sulfatazie N-acetylogalaktozaminy (nie jest badaniem obligatoryjnym); 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) układ krzepnięcia; 6) proteinogram; 7) próby wątrobowe: AlAT, AspAT, CK, stężenie bilirubiny; 8) stężenie fosfatazy alkalicznej; 9) stężenie witamin D, K; 10) stężenie cholesterolu; 11) ocena równowagi kwasowo-zasadowej; 12) USG jamy brzusznej, z oceną wielkości wątroby i śledziony; 13) MRI OUN, z oceną odcinka szyjnego kręgosłupa; 14) RTG kośćca, co najmniej RTG kręgosłupa; 15) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji; 16) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 17) EKG; 18) USG układu sercowo-naczyniowego;

- 3) znaczna progresja choroby pomimo leczenia;
- 4) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu.

- 19) RTG klatki piersiowej;
- 20) konsultacja pulmonologiczna, z oceną spirometrii;
- 21) konsultacja laryngologiczna;
- 22) badanie audiometryczne;
- 23) badanie okulistyczne, z oceną oczu w lampie szczelinowej;
- 24) konsultacja ortopedyczna, z oceną ruchomości stawów;
- 25) EMG, do oceny występowania zespołu cieśni nadgarstka;
- 26) konsultacja neurologiczna;
- 27) konsultacja kardiologiczna;
- 28) test 3/6 minutowego marszu.

2. Monitorowanie leczenia

2.1 Raz na 180 dni

- 1) morfologia krwi, z rozmazem;
- 2) układ krzepnięcia;
- 3) próby wątrobowe: ALAT, AspAT, CK, stężenie bilirubiny;
- 4) stężenie fosfatazy alkalicznej;
- 5) ocena równowagi kwasowo-zasadowej;
- 6) proteinogram;
- 7) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;
- 8) pomiary antropometryczne;
- 9) EKG;
- 10) USG jamy brzusznej, z oceną wielkości wątroby i śledziony;
- 11) USG układu sercowo-naczyniowego;
- 12) badanie okulistyczne, z oceną w lampie szczelinowej;
- 13) konsultacja pulmonologiczna, z badaniem spirometrycznym;
- 14) konsultacja ortopedyczna, z oceną ruchomości stawów;
- 15) test 3/6 minutowego marszu.

Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz

		<p>niezaangażowany w leczenie pacjentów z chorobą Maroteaux-Lamy. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarazdkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii;</p> <p>2.2 Co 365 dni</p> <ol style="list-style-type: none">1) ocena wydalania glikozaminoglikanów z moczem (po 6 miesiącach od wprowadzenia terapii, a następnie co 365 dni);2) ocena miana przeciwciał przeciwko 4-sulfatazie N-acetylogalaktozaminie (badanie obligatoryjne w przypadku decyzji o zwiększeniu dawki leku lub braku efektywności dotychczasowej terapii);3) stężenie cholesterolu;4) stężenie witamin D, K;5) RTG klatki piersiowej;6) RTG kośćca, co najmniej RTG kręgosłupa;7) MRI OUN, z oceną odcinka szyjnego kręgosłupa (MRI OUN w przypadku nieprawidłowości w poprzednim badaniu lub pojawienia się lub nasilenia objawów neurologicznych);8) EMG do oceny występowania zespołu cieśni nadgarstka;9) badanie audiometryczne;10) badanie psychologiczne z oceną ilorazu inteligencji;11) konsultacja laryngologiczna;12) konsultacja neurologiczna;13) konsultacja kardiologiczna (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym - konsultacja kardiologiczna - co 180 dni lub częściej). <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie
--	--	---

		<p>kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
--	--	--

LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAKAŻEŃ PŁUC U ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z MUKOWISCYDOZĄ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>a) wiek od 6 lat,</p> <p>b) udokumentowane przewlekłe zakażenie płuc wywołanym przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>,</p> <p>c) oporność na kolistynę lub udokumentowana nietolerancja kolistyny (nietolerancję kolistyny można wykazać poprzez spadek FEV1 lub FVC po rozpoczęciu leczenia kolistyną podawaną wziewnie lub dodatni wynik testu degranulacji bazofilów z kolistyną).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie należy kontynuować cyklicznie dopóki świadczeniobiorca odnosi korzyści z włączenia tobramycyny do schematu leczenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na tobramycynę, inny aminoglikozyd czy substancję pomocniczą; 2) upośledzenie słuchu (z dużą ostrożnością należy rozważyć stosowanie leku u świadczeniobiorcy przyjmującego inne leki ototoksyczne); 3) uszkodzenie nerek (stężenie kreatyniny w surowicy nie mniejsze niż 2mg/dl lub mocznika nie mniejsze niż 40mg/dl); 4) krwioplucie nie mniejsze niż 60 cm³ na dobę w okresie 30 dni przed pierwszym podaniem tobramycyny; 5) stwierdzenie ropnia płuca w RTG klatki piersiowej. 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawka tobramycyny dla dorosłego i dzieci w wieku od 6 lat to zawartość jednego pojemnika (300 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem) przez 28 dni. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić 12 godzin. Po 28 dniach leczenia tobramycyną, preparat należy odstawić na okres następnych 28 dni. Należy przestrzegać 28-dniowych naprzemiennych cykli aktywnego leczenia z 28-dniową przerwą w leczeniu (28 dni leczenia na przemian z 28-dniowymi przerwami w podawaniu leku).</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie kreatyniny; 2) stężenie mocznika; 3) test degranulacji bazofilów (opcjonalnie); 4) badanie mikrobiologiczne potwierdzające oporność <i>P. aeruginosa</i> na kolistynę oraz potwierdzające wrażliwość drobnoustroju na tobramycynę; 5) RTG klatki piersiowej; 6) badanie spirometryczne przed i po podaniu kolistyny (2 mln j.m.) w celu potwierdzenia nietolerancji leku; 7) audiometria. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 Badania przeprowadzane od 8 tygodnia leczenia i powtarzane co 8 tygodni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie mikrobiologiczne; 2) badanie spirometryczne. <p>2.2 Badania przeprowadzane co 48 tygodni leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie kreatyniny; 2) stężenie mocznika; 3) badanie mikrobiologiczne; 4) badanie spirometryczne; 5) badanie słuchu – audiometria. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych

		<p>dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
--	--	---

LECZENIE DYSTONII OGNISKOWYCH I POŁOWICZEGO KURCZU TWARZY

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) komplet badań diagnostycznych świadczących o przeprowadzeniu diagnostyki różnicowej i dokumentujących rozpoznanie choroby podstawowej:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) w kręczy karku u świadczeniobiorców poniżej 50 roku życia - badanie TK/MRI głowy, RTG kręgosłupa szyjnego, badanie poziomu miedzi lub ceruloplazminy, ocena przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej,</p> <p style="margin-left: 20px;">b) w kurczu powiek - w wybranych przypadkach różnicowanie z miastenią (próba nużliwości mięśni),</p> <p style="margin-left: 20px;">c) w połowicznym kurczu twarzy - badanie TK lub MRI głowy;</p> <p>2) wykluczenie miastonii i zespołu miastenicznego na podstawie wywiadu i badania neurologicznego (wykonanie dodatkowych badań jedynie w uzasadnionych przypadkach);</p> <p>3) brak objawów uogólnionego zakażenia;</p> <p>4) wykluczenie obecności stanu zapalnego w obrębie planowanego miejsca podania;</p> <p>5) wykluczenie ciąży na podstawie wywiadu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1 Botulinum A toxin a 500j. i Botulinum A toxin a 300j. (Dysport)</p> <p>Kręcz karku 500 - 1.000 j.m.</p> <p>Kurcz powiek 100 - 250 j.m.</p> <p>Połowiczy kurcz twarzy 50 - 125 j.m.</p> <p>Dystonia krtaniowa 40 - 80 j.m.</p> <p>Dystonia twarzy 100 - 400 j.m.</p> <p>1.2 Botulinum A toxin a 100j. (Botox)</p> <p>Kręcz karku 100 - 200 j.m.</p> <p>Kurcz powiek 20 - 50 j.m.</p> <p>Połowiczy kurcz twarzy 10 - 25 j.m.</p> <p>Dystonia krtaniowa 10 - 20 j.m.</p> <p>Dystonia twarzy 20 - 80 j.m.</p> <p>1.3 Botulinum A toxin a 100j. (Xeomin)</p> <p>Kręcz karku 100 - 200 j.m.</p> <p>Kurcz powiek 20 - 50 j.m.</p> <p>Częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego świadczeniobiorcy, maksymalnie 4 razy w okresie roku.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) poziom miedzi; 3) poziom ceruloplazminy; 4) RTG kręgosłupa szyjnego; 5) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny. <p>RTG kręgosłupa szyjnego - w przypadku leczenia świadczeniobiorców z kręczem karku.</p> <p>Tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny – w przypadku leczenia świadczeniobiorców z kręczem karku lub połowicznym kurczem twarzy.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>EMG - badanie przeprowadzane w niektórych przypadkach zgodnie z harmonogramem dawkowania (w niektórych przypadkach uzasadniony jest wybór miejsca podania toksyny botulinowej przy pomocy badania EMG).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

<p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none">1) nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny lub którykolwiek ze składników leku;2) powstanie oporności na lek;3) stwierdzenie miastonii lub zespołu miastenicznego;4) objawy uogólnionego zakażenia;5) zapalenie okolicy miejsca podania;6) ciąża;7) przyjmowanie leków hamujących transmisję nerwowo-mięśniową (np. aminoglikozydy).		<ol style="list-style-type: none">2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1.1. Leczenie interferonem beta:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; 2) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; 3) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3; 4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Leczenie octanem glatirameru:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; 2) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy 	<p>1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu interferonem beta, peginterferonem beta-la, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem lub alemtuzumabem należy prowadzić zgodnie z zapisami stosownych Charakterystyk Produktów Leczniczych, z zastrzeżeniem pkt 2 poniżej 2) dawkowanie octanu glatirameru, dla dawki 20 mg u dzieci i młodzieży: zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania biochemiczne w tym oceniające: <ol style="list-style-type: none"> a) funkcje nerek, b) funkcje wątroby, c) funkcje tarczycy; 2) badanie ogólne moczu; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; 5) w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym. 6) test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym; 7) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS; 8) badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirusii HBV, HCV (dotyczy terapii alemtuzumabem); 9) konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych lub specjalisty chorób płuc (dotyczy terapii alemtuzumabem);

- przed kwalifikacją;
- 3) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;
 - 4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki;
 - 5) kobiety ciężarne włączane są do leczenia po przekazaniu im pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania octanu glatirameru u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku;

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.3. Leczenie fumaranem dimetylu:

- 1) wiek od 12 roku życia z zastrzeżeniem, że
 - a) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM;
 - b) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;
- 2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald(2010),

2. Monitorowanie leczenia:

2.0. Ocena stanu neurologicznego, co 3 miesiące.

2.1. Monitorowanie leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru:

Badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:

- a) u dorosłych:
 - przez pierwsze 6 miesięcy leczenia - co 3 miesiące,
 - następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co 3 miesiące,
- b) u dzieci i młodzieży:
 - przez pierwsze 3 miesiące – co miesiąc,
 - następnie co 3 miesiące;

- 1) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdych 12 miesiącach leczenia;
- 2) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.

2.2. Monitorowanie leczenia fumaranem dimetylu:

- 1) badania biochemiczne oceniające:
 - a) funkcje nerek i wątroby - po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz według wskazań klinicznych,
 - b) morfologię krwi z rozmazem- co 3 miesiące leczenia

łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;

- 3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;
- 4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;
- 5) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.4. Leczenie peginterferonem beta-1a:

- 1) wiek od 12 roku życia z zastrzeżeniem, że
 - a) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM;
 - b) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;
- 2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (2010),

U pacjentów, u których liczba limfocytów będzie utrzymywała się na poziomie poniżej 500/ μ l przez ponad 6 miesięcy, należy ponownie rozważyć bilans korzyści i ryzyka w tym wziąć pod uwagę przerwanie leczenia.

- 2) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdych 12 miesiącach leczenia;
- 3) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia

2.3. Monitorowanie leczenia peginterferonem beta-1a:

- 1) badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:
 - przez pierwsze 6 miesięcy leczenia - co 3 miesiące,
 - następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co 3 miesiące
- 2) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdych 12 miesiącach leczenia;
- 3) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia

2.4. Monitorowanie leczenia teryflunomidem:

- 1) badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:
 - a) przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3 miesiące,
 - b) następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii, ciśnienia tętniczego krwi i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 miesiące;

łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;

- 3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;
- 4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;
- 5) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie

1.5. Leczenie teryflunomidem:

- 1) wiek od 12 roku życia, z zastrzeżeniem, że
 - a) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów i neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM;
 - b) pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorym kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie;
- 2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (2010);

- 2) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu - po każdym 12 miesiącach leczenia;
- 3) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.

2.5. Monitorowanie leczenia alemtuzumabem:

- 1) co miesiąc:
 - a) morfologia krwi z rozmazem,
 - b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy,
 - c) badanie ogólne moczu,
- 2) co 3 miesiące oznaczenie hormonu tyreotropowego (TSH);
- 3) przed drugim podaniem leku:
 - a) u kobiet w wieku rozrodczym – test ciążowy
 - b) badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirusii HBV, HCV,
 - c) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS.
- 4) Zalecane wykonania RM minimum co 12 miesięcy

3. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi

<p>łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <ol style="list-style-type: none">3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;5) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji;6) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.6. Leczenie alemtuzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none">1) wiek od 18 roku życia;2) brak wcześniejszego leczenia alemtuzumabem;3) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010) łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;4) Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją zostaną spełnione oba poniższe parametry:<ol style="list-style-type: none">a) liczba i ciężkość rzutów: - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt),b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego - więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż		przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	---------------------------------

9 zmian).

5) W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji;

7) Pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.6. Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 5.1.

1.7. Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.

1.8. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci uprzednio leczeni interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji wskazane w punktach 1.1 – 1.5 oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu wskazanych w punktach 2.1-2.5.

2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

2.1. Przeciwwskazaniem do stosowania interferonów beta jest

wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na interferon beta;
- 2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;
- 3) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy lub więcej powyżej normy);
- 4) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);
- 5) depresja nie poddająca się leczeniu;
- 6) próby samobójcze;
- 7) padaczka z wyłączeniem napadów, które u dzieci i młodzieży wystąpiły w czasie rzutu stwardnienia rozsianego;
- 8) leukopenia poniżej 3000/ μ l;
- 9) istotna klinicznie niedokrwistość;
- 10) ciąża;
- 11) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.2. Przeciwwskazaniem do stosowania octanu glatirameru jest wystąpienie przynajmniej jednej z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;
- 2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;
- 3) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.3. Przeciwwskazaniem do stosowania fumaranu dimetylu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na fumaran dimetylu lub substancje pomocnicze;
- 2) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;

- 3) ciąża;
- 4) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.4. Przeciwwskazaniem do stosowania peginterferonu beta - la jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon;
- 2) rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży;
- 3) aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze;
- 4) przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 5) pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby.

2.5. Przeciwwskazaniem do stosowania teryflunomidu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha);
- 3) ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym;
- 4) ciężkie niedobory odporności;
- 5) znaczne zaburzenia czynności szpiku kostnego albo znacząca niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość:
 - a) hematokryt < 24 % lub

- b) całkowita liczba białych krwinek $< 4\ 000\ /\mu\text{l}$ lub
- c) całkowita liczba neutrofilii $\leq 1\ 500\ /\mu\text{l}$ lub
- d) liczba płytek krwi $< 150\ 000\ /\mu\text{l}$;

- 6) ciężkie, czynne zakażenia;
- 7) ciężkie zaburzenia czynności nerek u pacjentów dializowanych;
- 8) ciężka hipoproteinemia.

2.6. Przeciwwskazaniem do stosowania alemtuzumabu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:

- 1) nadwrażliwość na alemtuzumab lub substancje pomocnicze;
- 2) zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- 3) ciąża;
- 4) wiremia HBV, HCV;
- 5) czynna gruźlica;
- 5) czynne zakażenia do momentu ich wyleczenia;
- 6) nowotwór złośliwy.

3. Punktowy system oceny i kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem i alemtuzumabem:

- 1) czas trwania choroby:
 - a) od 0 do 3 lat - 6 pkt.,
 - b) od 3 do 6 lat - 4 pkt.,
 - c) powyżej 6 lat - 2 pkt.;
- 2) liczba rzutów choroby w ostatnim roku:
 - a) 3 i więcej - 5 pkt.,
 - b) od 1 do 2 - 4 pkt.,
 - c) brak rzutów w trakcie leczenia

<p>immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) - 3 pkt., d) brak rzutów - 1 pkt;</p> <p>3) stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia):</p> <p>a) EDSS od 0 do 2 - 6 pkt., b) EDSS od 2,5 do 4 - 5 pkt., c) EDSS od 4,5 do 5 - 2 pkt.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia:</p> <p>4.1. Leczenie interferonem beta:</p> <p>1) nadwrażliwość na interferon beta - ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka);</p> <p>2) przejście w postać wtórnie postępującą-pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;</p> <p>3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);</p> <p>4) ciąża;</p> <p>5) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 5 razy lub więcej powyżej normy potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia);</p> <p>6) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);</p> <p>7) istotne klinicznie zmiany skórne;</p> <p>8) zmiana parametrów krwi w następującym zakresie:</p> <p>a) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl, b) leukopenia poniżej 3000/μl, c) limfopenia poniżej 500/μl, d) trombocytopenia poniżej 75000/μl</p> <p>- potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się</p>		
---	--	--

- pomimo modyfikacji leczenia;
- 9) depresja niepoddająca się leczeniu;
 - 10) padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu stwardnienia rozsianego;
 - 11) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.2. Leczenie octanem glatirameru:

- 1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;
- 2) przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 4) istotne klinicznie zmiany skórne;
- 5) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.3. Leczenie fumaranem dimetylu:

- 1) nadwrażliwość na fumaran dimetylu lub substancje pomocnicze;
- 2) przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 4) ciąża.
- 5) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.4. Leczenie peginterferonem beta-1a:

- 1) nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) przejście w postać wtórnie postępującą-pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 5) ciąża
- 6) aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze
- 7) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego

4.5. Leczenie teryflunomidem:

- 1) nadwrażliwość na teryflunomid lub leflunomid;
- 2) przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
- 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
- 4) podejrzenie uszkodzenia wątroby - należy rozważyć przerwanie leczenia teryflunomidem, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN);
- 5) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha);
- 6) ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym;
- 7) ciężkie niedobory odporności;
- 8) znaczne zaburzenia czynności szpiku kostnego albo znacząca niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość;

- a) hematokryt < 24 % lub
 - b) całkowita liczba białych krwinek < 4 000 / μ l lub
 - c) całkowita liczba neutrofilii \leq 1 500 / μ l lub
 - d) liczba płytek krwi < 150 000 / μ l;
- 9) ciężkie, czynne zakażenia;
- 10) ciężkie zaburzenia czynności nerek u pacjentów dializowanych;
- 11) ciężka hipoproteinemia.

4.6. Leczenie alemtuzumabem:

- 1) nadwrażliwość na alemtuzumab lub substancje pomocnicze;
- 2) nieprzestrzeganie zasad leczenia;
- 3) brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku);
- 4) czynna choroba tarczycy, chyba, że potencjalne korzyści z zastosowanego leczenia usprawiedliwiają ryzyko wystąpienia autoimmunologicznej choroby tarczycy;
- 5) nietolerancja alemtuzumabu (ciężkie reakcje związane z infuzją, reakcje anafilaktyczne);
- 6) ciąża, chyba, że potencjalne korzyści dla matki z zastosowanego leczenia przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu;
- 7) zakażenie w trakcie terapii ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- 8) wiremia HBV, HCV;
- 9) klinicznie istotna choroba autoimmunizacyjna inna niż SM;
- 10) czynne zakażenia do momentu ich wyleczenia;
- 11) nowotwór złośliwy.

5. Określenie czasu leczenia w programie:

5.1. Określenie czasu leczenia w programie interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem.

Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji:

- 1) liczba i ciężkość rzutów:
 - a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt. w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
 - b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 pkt.)

oraz

- 2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
 - b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

5.2. Określenie czasu leczenia w programie alemtuzumabem.

Maksymalny czas leczenia alemtuzumabem w ramach programu obejmuje podanie 2 kursów leczenia oraz 48-miesięczny okres obserwacji od podania drugiej dawki leku.

5.3. Kryteria kontynuacji leczenia w programie interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem:

- 1) terapia interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub

<p>teryflunomidem może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 4 i kryteriów nieskuteczności pkt. 5.1;</p> <p>2) leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia;</p> <p>3) po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.</p>		
--	--	--

LECZENIE SPASTYCZNOŚCI W MÓZGOWYM PORAZENIU DZIECIĘCYM

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji Do leczenia toksyną botulinową w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzone rozpoznanie mózgowego porażenia dziecięcego z towarzyszącą spastycznością ograniczającą funkcjonowanie dziecka lub zagrażającą rozwojem utrwalonych przykurczy mięśniowych i deformacji kostno-stawowych. 2) wiek 2-17 lat. <p>2. Określenie czasu leczenia w programie: Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów kwalifikacji i kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny lub którykolwiek ze składników leku; 2) powstanie oporności na leczenie; 3) myastenia gravis; 4) objawy uogólnionego zakażenia; 5) zapalenie okolicy miejsca podania; 6) ciąża. 	<p>1. Dawkowanie Dysportu Dawka całkowita leku, na jedno podanie 30 j/kg, podzielonych na poszczególne mięśnie zgodnie z wzorcem spastyczności i oceną lekarza.</p> <p>2. Dawkowanie Botoxu Maksymalna dawka całkowita leku na rok leczenia to 24 j/kg, podzielonych na poszczególne mięśnie i sesje terapeutyczne zgodnie z wzorcem spastyczności i oceną lekarza.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji Morfologia krwi z rozmazem.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia EMG - badanie przeprowadzane zgodnie z harmonogramem dawkowania (w niektórych przypadkach uzasadniony jest wybór miejsca podania toksyny botulinowej przy pomocy badania EMG).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO – KRYTERIA OGÓLNE	
Kryteria włączenia	1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg aktualnej klasyfikacji towarzystw naukowych ESC, ERS, AEPC); 2) udokumentowany aktualnie lub w przeszłości brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów) lub niezadawalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów); wymóg przeprowadzenia ostrego testu wazoreaktywności dotyczy pacjentów z idiopatycznym, polekowym lub dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym; 3) dodatkowe kryteria przedstawione w punkcie „Kryteria włączenia” dla poszczególnych leków lub połączeń lekowych Kryteria włączenia muszą być spełnione łącznie, chyba że w opisie programu wskazane jest inaczej.
Czas leczenia	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.
Kryteria wyłączenia	1) brak współpracy ze strony pacjenta w zakresie prowadzenia terapii lub okresowej kontroli jej skuteczności; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze leku; 3) inne okoliczności uzasadnione względami medycznymi które wskazują konieczność zmiany terapii na inną (w obrębie lub poza programem leczenia TNP) 4) dodatkowe kryteria przedstawione w punkcie „Kryteria wyłączenia” dla poszczególnych leków lub połączeń lekowych
Ocena klasy czynnościowej	Oceny klasy czynnościowej należy dokonywać zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) opublikowaną w Wytocznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Za równorzędną należy uznać klasyfikację New York Heart Association (NYHA)
Zalecenia	U miesiączkujących dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym należy zalecać stosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

WYKAZ SKRÓTÓW			
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
AsPAT	Aminotransferaza asparaginowa	TNP	Tętnicze nadciśnienie płucne
AIAT	Aminotransferaza alaninowa	WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
BNP/ NT-proBNP	Peptyd natriuretyczny typu B/N-końcowy fragment proBNP	ESC	European Society of Cardiology
ERS	European Respiratory Society	AEPC	Association for European Pediatric Cardiology

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO – KRYTERIA SZCZEGÓLWE

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>A. Leczenie TNP u dorosłych (≥18 lat)</p> <p>I. LECZENIE POCZĄTKOWE (MONOTERAPIA)</p> <p>1. Bosentan 1.1 Kryteria włączenia: 1) II lub III klasa czynnościowa; 1.2. Kryteria wyłączenia: 1) co najmniej jedno z przeciwwskazań wymienionych w ChPL.</p> <p>2. Sildenafil 2.1 Kryteria włączenia: 1) II lub III klasa czynnościowa lub 2) I klasa czynnościowa, jeżeli do czasu ukończenia 18 roku życia pacjent był skutecznie leczony inhibitorem PDE5 – z wyłączeniem pacjentów z zespołem Eisenmengera; 2.2 Kryteria wyłączenia: 1) nieskuteczność terapii lub powikłania terapii; 2) udar mózgu w ciągu ostatnich 90 dni; 3) zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni; 4) ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP; 5) konieczność stosowania azotanów, leków przeciwwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafiliem; 6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION); 7) ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg Child-Pugh).</p>	<p>A. Leczenie TNP u dorosłych:</p> <p>1. Dawkowanie bosentanu 1.1. w monoterapii - zgodnie z ChPL; 1.2. w terapii skojarzonej analogiczne do monoterapii.</p> <p>2. Dawkowanie iloprostu 2.1. w monoterapii - zgodnie z ChPL; 2.2. w terapii skojarzonej analogiczne do monoterapii.</p> <p>3. Dawkowanie treprostynilu 3.1. Dawka powinna być dostosowywana przez lekarza indywidualnie w zależności od: 1) stanu pacjenta; 2) odpowiedzi na leczenie; 3) tolerancji leczenia. 3.2. Zwiększenie dawkowania powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, AEPC . 3.3. Przykładowe schematy dawkowania przedstawione są w ChPL. 3.4. Treprostynil o mocy 10mg/1 ml, w ramach programu lekowego może być stosowany tylko u pacjentów z pompą wszczepialną.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1 Badania nieinwazyjne: 1) ocena klasy czynnościowej 2) test 6-minutowego marszu – a) badanie nie dotyczy chorych w IV klasie czynnościowej z klinicznymi objawami zdekompensowanej niewydolności prawej komory b) w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania; 3) oznaczenie NT-proBNP lub BNP (w zależności od dostępności), 4) badanie echokardiograficzne.</p> <p>1.2 Badania inwazyjne: 1.2.1 Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną: 1) ciśnienia zaklinowania; 2) naczyniowego oporu płucnego; 3) pojemności minutowej; 4) saturacji mieszanej krwi żyłnej i przeprowadzeniem ostrego testu wazoreaktywności w wybranych przypadkach określonych w kryteriach włączenia. Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8-12 tygodni przed włączeniem do programu. Kryterium czasu nie jest wymagane u pacjentów <18 rż. 1.2.2 W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne</p>

II. LECZENIE II RZUTU**II.A. MONOTERAPIA****1. Bosentan albo iloprost albo treprostynil****1.1. Kryteria włączenia**

- 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej, lub
- 2) IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia.

1.2. Kryteria wyłączenia

a) bosentan - co najmniej jedno z przeciwwskazań wymienionych w ChPL;

b) iloprost

- 1) ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa;
- 2) zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy;
- 3) niewyrównana niewydolność serca - jeśli nie spowodowana TNP;
- 4) ciężkie zaburzenia rytmu serca;
- 5) wrodzone wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym;
- 6) stany, w których wpływ iloprostu na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku.

c) treprostynil

- 1) nadciśnienie płucne związane z potwierdzoną chorobą zarostową żył płucnych;
- 2) zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca;

4. Dawkowanie sildenafilu

- 4.1. Dawka podstawowa: 20 mg 3 razy dziennie.
- 4.2. W przypadku progresji choroby udokumentowanej badaniami nieinwazyjnymi i cewnikowaniem prawego serca, zgodnie z opisem programu, istnieje możliwość zwiększenia dawki sildenafilu do maksymalnie 3 razy po 40 mg dziennie.

Sildenafil w postaci zawiesiny doustnej stosuje się wyłącznie w przypadku nietolerancji lub niemożności podania postaci stałej.

5. Dawkowanie epoprostenolu

5.1 Dawka powinna być dostosowywana przez lekarza indywidualnie w zależności od:

- 1) stanu pacjenta;
- 2) odpowiedzi na leczenie;
- 3) tolerancji leczenia.

5.2. Zwiększenie dawkowania powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, AEPC.

5.3. Przykładowe schematy dawkowania przedstawione są w ChPL.

6. Dawkowanie macytentanu i sildenafilu w terapii skojarzonej:

- 1) dawka macytentanu: 10 mg raz dziennie;
- 2) dawka sildenafilu: 20 mg 3 razy dziennie albo 40 mg 3 razy dziennie - u pacjentów, którzy otrzymywali taką dawkę w monoterapii.

cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie TNP.

1.2.3 Wymóg cewnikowania prawego serca przy kwalifikacji nie dotyczy:

- a) pacjentów uprzednio leczonych lekami dostępnymi w ramach programów lekowych, u których TNP było potwierdzone cewnikowaniem prawego serca w przeszłości,
- b) pacjentów z zespołem Eisenmengera, jeśli cewnikowanie prawego serca było wykonane u nich w przeszłości i potwierdziło rozpoznanie TNP.

2. Monitorowanie leczenia

Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.

2.1 Badania nieinwazyjne:

- 1) ocena klasy czynnościowej;
- 2) test 6-minutowego marszu (z wyjątkiem pacjentów w IV klasie czynnościowej); w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania);
- 3) oznaczenie NT-proBNP lub BNP (w zależności od dostępności);
- 4) badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych);

- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy lub w terminie wcześniejszym w zależności od wskazań klinicznych, w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub

- 3) ciężka niewydolność wątroby - klasa C wg. Child-Pugh;
- 4) czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie, inny rodzaj krwawienia;
- 5) wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym;
- 6) ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej;
- 7) zawał mięśnia sercowego przeżyty w okresie ostatnich 6 miesięcy;
- 8) nieleczone niewydolność serca;
- 9) ciężkie zaburzenia rytmu serca;
- 10) ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg – jeśli nie spowodowane TNP.

2. Epoprostenol

2.1. Kryteria włączenia

- 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej, lub
- 2) IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia, lub
- 3) TNP uniemożliwiający przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym.

2.2. Kryteria wyłączenia

- 1) zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca;
- 2) wystąpienie obrzęku płuc w czasie określania zakresu dawek;
- 3) laktacja;
- 4) inne przeciwwskazania określone w ChPL;

7. Dawkowanie riocyguatu

- 7.1. w monoterapii - zgodnie z ChPL;
- 7.2. w terapii skojarzonej analogiczne do monoterapii.

8. Substancje czynne stosowane w leczeniu początkowym (sildenafil w monoterapii, bosentan w monoterapii) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia .

9. Substancje czynne stosowane w leczeniu II rzutu (bosentan, macytentan z sildenafilem, iloprost, treprostinil, epoprostenol, riocyguat, riocyguat z bosentanem, terapię skojarzone dwulekowe oraz terapię skojarzone trójlekowe) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.

B. Leczenie TNP u dzieci:

1. Leczenie bosentanem – dawkowanie w monoterapii lub terapii skojarzonej:

- 1) masa ciała równa lub mniejsza niż 20 kg dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 2 mg/kg m.c. dwa razy na dobę;
- 2) masa ciała od 20 do 40 kg, dawka początkowa (4 tygodnie) 31,25 mg dwa razy na dobę, dawka podtrzymująca 62,5 mg dwa razy na dobę;
- 3) masa ciała większa niż 40 kg, dawka początkowa (4 tygodnie) 62,5 mg dwa razy

pogorszenia stanu pacjenta. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.

2.2 Badania inwazyjne:

Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:

- 1) co 12 -24 miesiące;
- 2) przed włączeniem terapii II rzutu, z tym że w przypadku ciężkiego stanu pacjenta (IV klasa czynnościowa) można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej;
- 3) jeżeli:
 - a) panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowolający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami lub
 - b) obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne - do decyzji lekarza prowadzącego.

Wykonanie cewnikowania prawego serca nie jest wymagane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat oraz u pacjentów z zespołem Eisenmengera ani w celu monitorowania ani w celu zmiany sposobu leczenia.

Skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami.

Zmiana terapii w obrębie leczenia początkowego oraz zmiana terapii w ramach leczenia II rzutu nie wymaga cewnikowania

3. Riocyguat

3.1. Kryteria włączenia

- 1) TNP idiopatyczne lub dziedziczne lub związane z chorobą tkanki łącznej;
- 2) II lub III klasa czynnościowa
- 3) nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie sildenafiliem zastosowanym jako leczenie początkowe.

3.2. Kryteria wyłączenia:

- 1) jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE-5.
- 2) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh)
- 3) ciąża
- 4) jednoczesne stosowanie azotanów lub leków uwalniających tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu);
- 5) skurczowe ciśnienie krwi <95 mm Hg na początku leczenia
- 6) nawracająca pomimo redukcji dawki objawowa hipotensja ze skurczowym ciśnieniem <95 mm Hg

II.B. TERAPIA SKOJARZONA

1. Macytentan z sildenafiliem

1.1 Kryteria włączenia

- 1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej;
- 2) III klasa czynnościowa;
- 3) brak przeciwwskazań wymienionych w ChPL.

W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji sildenafilu, możliwa jest kontynuacja macytentanu w monoterapii.

na dobę, dawka podtrzymująca 125 mg dwa razy na dobę.

2. Leczenie sildenafiliem

Dawkowanie w monoterapii lub terapii skojarzonej:

- 1) masa ciała ≤ 20 kg: 10 mg 3 razy dziennie;
- 2) masa ciała > 20 kg: 20 mg 3 razy dziennie.

3. Leczenie iloprostem, epoprostenolem lub treprostynilem - dawka powinna być dostosowywana przez lekarza indywidualnie w zależności od:

- 1) stanu pacjenta;
- 2) odpowiedzi na leczenie;
- 3) tolerancji leczenia.

Zwiększenie dawkowania powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, AEPC.

4. Leki stosowane w terapii początkowej (sildenafil w monoterapii, bosentan w monoterapii) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.
5. Leki stosowane w terapii II rzutu (bosentan, iloprost, treprostynil, epoprostenol, terapie skojarzone dwulekowe oraz terapie skojarzone trójlekowe) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.

prawego serca.

W przypadku nietolerancji leczenia II rzutu możliwy jest powrót do terapii początkowej bez dodatkowej kwalifikacji pacjenta.

3. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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.

1.2. Kryteria wyłączenia

a) **sildenafil** – określono w punkcie A I.2.2

b) **macytentan**

- 1) brak stosowania skutecznej metody zapobiegania ciąży przez kobiety w wieku rozrodczym;
- 2) ciąża;
- 3) kamienie piersią;
- 4) ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- 5) wyjściowa aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) > 3 razy niż wartość górnej granicy normy;

2. Riocyguat z bosentanem**2.1. Kryteria włączenia:**

- 1) TNP idiopatyczne lub dziedziczne lub związane z chorobą tkanki łącznej;
- 2) III klasa czynnościowa,
- 3) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

2.3. Kryteria wyłączenia:

- 1) jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE-5
- 2) umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Child - Pugh
- 3) aktywność AspAT lub AlAT, większa niż trzykrotna wartość górnej granicy normy przed rozpoczęciem leczenia lub większa niż ośmiokrotna wartość GGN w trakcie leczenia;
- 4) jednoczesne stosowanie cyklosporyny A
- 5) jednoczesne stosowanie azotanów lub leków uwalniających tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu;
- 6) skurczowe ciśnienie krwi <95 mm Hg na początku leczenia
- 7) ciąża

8) nawracająca pomimo redukcji dawki objawowa hipotensja ze skurczowym ciśnieniem <95 mmHg.

3. Terapia skojarzona z zastosowaniem dwóch lub trzech z poniższych preparatów:

a) bosentan

b) sildenafil

c) iloprost albo treprostinil albo epoprostenol.

3.1 Kryteria włączenia

1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

lub

2) IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia,

lub

3) TNP uniemożliwiające przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym – dotyczy terapii skojarzonej z zastosowaniem epoprostenolu.

Bosentan nie może być stosowany łącznie z innymi antagonistami receptora endoteliny.

Możliwa jest zamiana bosentanu na macytentan w przypadku wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AsPAT lub AlAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy) pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu.

Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza.

3.2 Kryteria wyłączenia

- a) bosentan – określono w punkcie A I 1.2
- b) sildenafil – określono w punkcie A I 2.2
- c) iloprost – określono w punkcie A II.A 1.2 b
- d) treprostinil - określono w punkcie A II.A 1.2 c
- e) epoprostenol- określono w punkcie A II.A 2.2

4. Epoprostenol z sildenafilem i bosentanem albo epoprostenol z sildenafilem i macytentanem.**4.1. Kryteria włączenia**

- 1) IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia,
- 2) brak innych przeciwwskazań wymienionych w ChPL.

Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza.

4.2. Kryteria wyłączenia:

- 1) bosentan - określono w punkcie A I 1.2
- 2) macytentan - określono w punkcie II B 1.2.b
- 3) sildenafil - określono w punkcie A. I.2.2
- 4) epoprostenol- określono w punkcie A II.A 2.2

B. Leczenie TNP u dzieci (<18 lat)**I. LECZENIE POCZĄTKOWE (MONOTERAPIA)****1. Bosentan****1.1. Kryteria włączenia**

- 1) III klasa czynnościowa.

1.2. Kryteria wyłączenia

- 1) wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego);
- 2) umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby;

- 3) aktywność AspAT lub AlAT > 3 razy wartość górnej granicy normy (GGN) przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AlAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia;
- 4) niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji – w przypadku miesiączkujących dziewcząt;
- 5) inne przeciwwskazania wymienione w ChPL.

2. Sildenafil

2.1. Kryteria włączenia

- 1) I-III klasa czynnościowa

2.2. Kryteria wyłączenia

- 1) wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego);
- 2) ciężkie zaburzenie czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh);
- 3) jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny;
- 4) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION);

II LECZENIE II RZUTU

II.A. MONOTERAPIA

1. Monoterapia treprostinilem albo iloprostem albo epoprostenolem

2. Kryteria włączenia

Określono w punkcie A.II z zastrzeżeniem, że kryterium wieku się nie stosuje.

II.B. TERAPIA SKOJARZONA

1. Terapia skojarzona z zastosowaniem dwóch lub trzech z poniższych preparatów:

- a) bosentan
- b) sildenafil

c) iloprost albo treprostinil albo epoprostenol.

1.1 Kryteria włączenia

1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

lub

2) IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia,

lub

3) TNP uniemożliwiające przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym – dotyczy epoprostenolu.

Bosentan nie może być stosowany łącznie z innymi antagonistami receptora endoteliny.

Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza.

1.2 Kryteria wyłączenia

a) bosentan – określono w punkcie A I 1.2

b) sildenafil – określono w punkcie A I 2.2

c) iloprost – określono w punkcie A II.A 1.2 b

d) treprostinil - określono w punkcie A II.A 1.2 c

e) epoprostenol- określono w punkcie A II.A 2.2

C. KONTYNUACJA LECZENIA TNP U OSÓB PRZEKRACZAJĄCYCH WIEK 18 LAT

Leczenie pacjenta, który ukończył 18 rok życia i był wcześniej leczony w ramach programów lekowych w ośrodku pediatrycznym stanowi kontynuację udziału w programie i nie wymaga ponownej kwalifikacji.

LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie.</p> <p>Do leczenia infliksymabem lub adalimumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2 albo 1,3.</p> <p>Do leczenia wedolizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1 i 2.</p> <p>Do leczenia ustekinumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2 i 4.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek od 6 lat w przypadku terapii infliksymabem lub adalimumabem albo wiek od 18 lat w przypadku terapii ustekinumabem lub wedolizumabem; 2) Ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów w przypadku pacjentów od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia albo wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów u dorosłych od momentu ukończenia 18 roku życia) przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dawkowanie infliksymabu. Dawkowanie infliksymabu zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji ECCO oraz ESPGHAN. 2. Dawkowanie adalimumabu. Dawkowanie adalimumabu zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji ECCO oraz ESPGHAN. 3. Dawkowanie ustekinumabu. Dawkowanie ustekinumabu zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji ECCO. 4. Dawkowanie wedolizumabu. Dawkowanie wedolizumabu zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji ECCO. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Morfologia krwi obwodowej; 2) Aminotransferaza alaninowa (AlAT); 3) Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 4) Poziom kreatyniny w surowicy; 5) Białko C-reaktywne; 6) Badanie ogólne moczu; 7) Próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 8) Antygen HBs; 9) Przeciwciała anty HCV; 10) Antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo); 11) Stężenie elektrolitów w surowicy; 12) RTG klatki piersiowej; 13) EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych pacjentów); 14) Obliczenie wartości wskaźnika CDAI u pacjentów powyżej 18 roku życia albo PCDAI u dzieci;

3) Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne - niezależnie od nasilenia choroby;

4) Udokumentowany brak odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF alfa;

5) Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem, lub adalimumabem, lub wedolizumabem, lub ustekinumabem a ich dotychczasowe leczenie infliksymabem, lub adalimumabem, lub wedolizumabem, lub ustekinumabem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) lub dostępu do terapii ratunkowej pod warunkiem, że:

- przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,
- łączny czas terapii infliksymabem, lub adalimumabem, lub wedolizumabem, lub ustekinumabem nie jest dłuższy od łącznego czasu terapii indukcyjnej i podtrzymującej określonego poniżej,
- nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie,
- nie zachodzą okoliczności o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia gdy kończy się udział pacjenta w programie;

Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia oraz

- w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej

2. Monitorowanie terapii infliksymabem, lub adalimumabem, lub ustekinumabem, lub wedolizumabem.

- 1) Po zakończeniu leczenia indukcyjnego świadczeniodawca wykonuje u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI albo PCDAI (jeśli dotyczy dzieci);
- 2) W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AIAT i AspAT oraz ocenę CDAI albo PCDAI (jeśli dotyczy dzieci) przy każdej wizycie pacjenta związanej z podaniem kolejnej dawki leku;

3. Monitorowanie programu.

- 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia;

dawki infliksymabu, lub

- w okresie do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu, lub
- w okresie do minimum 15 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki ustekinumabu, lub
- w okresie przez co najmniej 18 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu.

W trakcie kwalifikacji do programu wszyscy chorzy pediatryczni (dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia) otrzymują Kartę Ostrzeżeń dla pacjenta. Potwierdzenie faktu otrzymania Karty Ostrzeżeń dla pacjenta przechowywane jest w dokumentacji medycznej pacjenta.

2. Leczenie podtrzymujące.

Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali PCDAI albo CDAI. Świadczeniobiorcy z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.

Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI \leq 30 punktów.

3. Określenie czasu leczenia w programie.

- 1) Infliksymab
 - a. Terapia indukcyjna: 6 tygodni;
 - b. Leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 24 miesiące od

momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej;

2) Adalimumab

- a. Terapia indukcyjna: 12 tygodni;
- b. Leczenie podtrzymujące adalimumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (w tym również stwierdzenie konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą), jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki adalimumabu w terapii indukcyjnej;

3) Ustekinumab

- a. Terapia indukcyjna: 8 tygodni;
- b. Leczenie podtrzymujące ustekinumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki ustekinumabu w terapii indukcyjnej;

4) Wedolizumab

- a. Terapia indukcyjna: 14 tygodni;
- b. Leczenie podtrzymujące wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej.

4. Kryteria wyłączenia z programu.

W przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu.

- 1) Nadwrażliwość na leki stosowane w programie;
- 2) Ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne;
- 3) Umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego;
- 4) Niestabilna choroba wieńcowa;
- 5) Przewlekła niewydolność oddechowa;
- 6) Przewlekła niewydolność nerek;
- 7) Przewlekła niewydolność wątroby;
- 8) Zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;
- 9) Choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każdą czynną postępującą chorobę wątroby;
- 10) Ciąża lub karmienie piersią;
- 11) Rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu;
- 12) Powikłania wymagające zmiany postępowania (np. radykalnego leczenia operacyjnego - chirurgiczne zaopatrzenie przetok, może i powinno się odbywać w miarę wskazań klinicznych w trakcie leczenia biologicznego);

5. Zakończenie leczenia w programie.

Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt 1-3.

- 1) Brak efektów leczenia;
- 2) Wystąpienie działań niepożądanych leczenia;

- 3) Wystąpienie powikłań wymagających innego specyficznego leczenia;

Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI \leq 30 punktów.

Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia oraz dalszego leczenia wedolizumabem u osób, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 14 tygodni leczenia.

- 4) W przypadku nietolerancji rozpoczętego leczenia infliksymabem, lub adalimumabem, lub ustekinumabem, lub wedolizumabem, lub wystąpieniu działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuację możliwe jest zastosowanie innego leku dopuszczonego w programie lekowym dedykowanym leczeniu choroby Leśniowskiego - Crohna po spełnieniu kryteriów tego programu, o ile nie został on zastosowany wcześniej;
- 5) W przypadku wystąpienia u pacjenta dorosłego (powyżej 18 roku życia) kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii;
- 6) W przypadku wystąpienia u pacjenta dorosłego (powyżej 18 roku życia) kolejnego zaostrzenia, po zakończeniu leczenia infliksymabem, lub ustekinumabem, lub wedolizumabem w ramach programu lekowego,

możliwa jest uzasadniona względami medycznymi ponowna kwalifikacja do programu, jednak nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii;

6. Kryteria ponownego włączenia do programu dla populacji pediatrycznej (dzieci w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia) w terapii infliksymabem lub adalimumabem.

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania infliksymabu lub adalimumabu zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji, u którego wystąpiło zaostrzenie, jest włączany do leczenia w ramach programu. Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy wskaźnik aktywności PCDAI > 10 punktów;
- 2) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii infliksymabem lub adalimumabem, jeśli pacjent był w przeszłości leczony nieskutecznie;
- 3) 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;

LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW		
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab, rytuksymab, baricytynib i tofacytynib należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>2) Zmiana postaci doustnej tocilizumabu na podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.</p> <p>3) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol,</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do programu:</p> <p>1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>3) obecność antygenu HBs;</p> <p>4) przeciwciała anty-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</p> <p>5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>7) EKG z opisem.</p> <p>8) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem lub baricytynibem lub tofacytynibem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów;</p>

<p>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo - wartość DAS – większa niż 3,7 albo - wartość SDAI – większa niż 26 lub <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych) lub - z RZS z wtórną amyloidozą lub - z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. <p>3) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub tofacytynibem lub baricytinbem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.</p> <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub 	<p>etanerceptu, tocilizumabu, baricytinibu oraz tofacytynibu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach lub w monoterapii.</p>	<p>9) płytki krwi (PLT);</p> <p>10) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>11) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>12) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>13) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>14) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>15) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>16) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem;</p> <p>17) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem lub tofacytynibem lub baricytinbem.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem lub baricytinibem lub tofacytynibem - po 90 dniach (\pm 14 dni) i 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <p>a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem lub baricytinibem lub tofacytynibem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i limfocytów</p> <p>b) płytki krwi (PLT);</p> <p>c) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>d) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p>
---	---	--

<ul style="list-style-type: none">- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tofacytynibem lub baricytynibem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none">- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS); <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none">- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).		<ul style="list-style-type: none">e) stężenie kreatyniny w surowicy;f) AspAT i AlAT;g) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem lub baricytynibem lub tofacytynibem. <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).</p> <p>2) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none">a) morfologię krwi;b) odczyn Biernackiego (OB);c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);d) stężenie kreatyniny w surowicy;e) AspAT i AlAT;f) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia.</p> <p>Jeżeli terapia jest powtarzana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni) od ponownego podania leku.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących</p>
--	--	---

<p>Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub tofacytynibem lub baricytynibem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none">– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>6) Do terapii tofacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub baricytynibem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none">– wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub– wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii tofacytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od</p>		<p>monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
---	--	---

podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.

- 7) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż siedmiu leków, w tym pięciu leków biologicznych, baricytynibu i tofacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane oraz z zastrzeżeniem, że baricytynib może być zastosowany wyłącznie w pierwszej linii leczenia.
- 8) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.
- 9) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.
- 10) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibem w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.
- 11) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie.

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:

Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.

3. Czas leczenia w programie:

- 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.
- 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu.
- 3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.
- 4) Ograniczenie czasu leczenia w programie wynikające z pkt 3 ppkt 2 oraz pkt 4 ppkt 4 nie dotyczy pacjentów leczonych rytuksymabem z uwagi na inny schemat podawania leku i oceny skuteczności, które zostały określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz rekomendacjach EULAR.

4. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem $DAS\ 28 \leq 5,1$ albo $DAS \leq 3,7$, albo $SDAI \leq 26$;
- 2) nie stwierdzenie po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego albo tofacytynibu albo baricytynibu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest $DAS\ 28 \leq 3,2$ albo $DAS \leq 2,4$, albo $SDAI \leq 11$. Miernikiem remisji jest wartość $DAS\ 28 \leq 2,6$ albo $DAS \leq 1,6$, albo $SDAI \leq 3,3$;
- 3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;
- 4) utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu

pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu;

- 5) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;
- 6) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu lub tofacytynibu lub baricytynibu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku w programie po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji, należy do lekarza prowadzącego;
- 7) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 4 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.

5. Kryteria ponownego włączenia do programu:

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibu, zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.
- 2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu lub baricytynibu, nastąpił wzrost wartości:

<p>a) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo</p> <p>b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo</p> <p>c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.</p> <p>3) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.</p> <p>4) 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.</p>		
MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW		
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT.</p> <p>Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem w postaci dożylniej) albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania:</p> <p>a) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1. Adalimumab, etanercept i tocilizumab w postaci dożylniej należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>2. Powyższe leki należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu w postaci dożylniej z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 2) obecność antygeny HBs; 3) przeciwciała anty-HCV; 4) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 5) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 6) EKG z opisem. 7) morfologia krwi, a w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem w postaci dożylniej - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; 8) płytki krwi (PLT); 9) odczyn Biernackiego (OB); 10) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 11) stężenie kreatyniny w surowicy;

<p>normy OB, lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>b) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub objema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>c) MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.</p> <p>3) Ponadto do terapii tocilizumabem w postaci dożyłnej kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia, z rozpoznaniem:</p> <p>a) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza albo</p> <p>b) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna</p>		<p>12) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>13) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>14) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>15) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem w postaci dożyłnej.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) W ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną, wymienione niżej badania należy wykonać nie rzadziej niż co 90 dni (\pm 14 dni):</p> <p>a) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci dożyłnej - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</p> <p>b) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>d) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>e) AspAT i AlAT;</p> <p>f) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci dożyłnej</p> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).</p>
--	--	--

choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.

- 4) Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem w postaci dożylniej w ramach programu lekowego, u których:
 - a) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub
 - b) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
 - c) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego).
- 5) Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni tocilizumabem w postaci dożylniej w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.
- 6) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS.
- 7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.

3. 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

- 8) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.
- 9) Obowiązujące dawki leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych wynoszą dla: metotreksatu – 10-20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 20-50 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A – 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) – 4-6 mg/kg m.c./dobę, azatiopryny – 1,0-2,5 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.
- 10) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.
- 11) W przypadku miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:

Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Lecznicznych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.

3. Czas leczenia w programie:

- 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.
- 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 24 miesiące, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej MIZS niniejszego programu.

- 3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.
- 4) Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia, może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody Dyrektora Oddziału Wojewódzkiego NFZ.

4. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (± 14 dni) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:
 - a) poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów,
 - b) ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi;
- 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach (± 14 dni);
- 3) niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (± 28 dni) leczenia, a więc nieuzyskanie przynajmniej 50-procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów:
 - a) liczba stawów z czynnym zapaleniem;
 - b) liczba stawów z ograniczeniem ruchomości;
 - c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS;
 - d) ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS;

<p>e) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ); f) laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB. lub CRP).</p> <p>4) utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 w trakcie kolejnych wizyt monitorujących po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni);</p> <p>5) utrzymywanie się przez okres 12 miesięcy kryteriów poprawy ACR Pediatric 50;</p> <p>6) u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 2c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 2a) i 2b) oraz 3a) i 3b) – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (\pm 28 dni) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz utrzymywanie się istotnej klinicznie poprawy przez okres kolejnych 12 miesięcy;</p> <p>7) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>8) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu w postaci dożylniej z powodu spełnienia i utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym spełnieniu kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, należy do lekarza prowadzącego;</p> <p>9) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 4 ppkt 3, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p>		
---	--	--

5. Kryteria ponownego włączenia do programu:

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano, zgodnie z pkt 4 ppkt 5, podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.
- 2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50.
- 3) 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.

LECZENIE ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ŁZS)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się świadczeniobiorców spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR, b) z aktywną i ciężką postacią choroby, c) z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS. <p>3) Kryteria klasyfikacyjne CASPAR - co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionego poniżej:</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność czynnika reumatoidalnego (RF) (z wyłączeniem testu lateksowego); 2) morfologia krwi; 3) płytki krwi (PLT); 4) odczyn Biernackiego (OB); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7) stężenie kreatyniny w surowicy; 8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 11) obecność antygenu HBs; 12) przeciwciała anty-HCV; 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 14) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 15) EKG z opisem; 16) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza obecność sacroilitis - u pacjentów z postacią osiową.

- a) łuszczyca obecnie – 2 pkt albo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia – 1 pkt,
 - b) dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt,
 - c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt,
 - d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naparstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt,
 - e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt.
- 4) Aktywna i ciężka postać choroby:
- a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS (postać z dominującymi objawami zapalnymi ze strony stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgniastych) - aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów:
 - 1) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:
 - liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych - potwierdzone w badaniu USG lub MR) - co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz
 - liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) - co najmniej 5 łącznie – w

2. Monitorowanie leczenia:

- 1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa - po 90 dniach (\pm 14 dni) i 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:
 - a) morfologię krwi;
 - b) odczyn Biernackiego (OB);
 - c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
 - d) stężenie kreatyniny w surowicy;
 - e) AspAT i AlAToraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).
- 2) Monitorowanie terapii sekukinumabem - po 120 dniach (\pm 14 dni) i 210 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:
 - a) morfologię krwi;
 - b) odczyn Biernackiego (OB);
 - c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
 - d) stężenie kreatyniny w surowicy;
 - e) AspAT i AlAToraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).

3. 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

<p>dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</p> <ul style="list-style-type: none">– ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz– ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz– ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm <p>albo</p> <p>2) wg DAS 28:</p> <ul style="list-style-type: none">– wartość DAS 28 – większa niż 5,1 <p>albo</p> <p>3) wg DAS:</p> <ul style="list-style-type: none">– wartość DAS – większa niż 3,7. <p>4) u pacjentów z aktywną postacią łuszczycy definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none">– PASI większe niż 10 oraz– DLQI większe niż 10 oraz– BSA większe niż 10 <p>program dopuszcza kwalifikację pacjentów na podstawie kryteriów PsARC z zajęciem co najmniej 3 stawów i/lub przyczepów ścięgnistych przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów określonych w pkt 1 ppkt 4a)1;</p>		<p>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.</p>
--	--	---

b) w przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych) - pacjenci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:

- wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$ – określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm – określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm.

5) Niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako nieskuteczność leczenia:

a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR/GRAPPA, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym w niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).

<p>U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych będących podstawą kwalifikacji, dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w maksymalnych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie każdym oraz po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.</p> <p>6) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>7) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS.</p>		
--	--	--

3. Adekwatna odpowiedź na leczenie:

- 1) w przypadku postaci obwodowej ŁZS:
 - a) wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:
 - po 3 miesiącach (\pm 14 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 4 miesiącach (\pm 14 dni) terapii sekukinumabem zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,
 - po 6 miesiącach (\pm 28 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 7 miesiącach (\pm 28 dni) terapii sekukinumabem osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,
 - b) wg DAS 28 lub DAS:
 - po 3 miesiącach (\pm 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa lub po 4 miesiącach (\pm 14 dni) od pierwszego podania sekukinumabu uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika $DAS\ 28 \leq 5,1$ albo $DAS \leq 3,7$,
 - po 6 miesiącach (\pm 28 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa lub po 7 miesiącach (\pm 28 dni) od pierwszego podania sekukinumabu uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika $DAS\ 28 \leq 3,2$ albo $DAS \leq 2,4$;
- 2) w przypadku postaci osiowej ŁZS:
 - a) po 3 miesiącach (\pm 14 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 4 miesiącach (\pm 14 dni) terapii sekukinumabem zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki

albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia,

- b) po 6 miesiącach (± 28 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 7 miesiącach (± 28 dni) terapii sekukinumabem uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$.

4. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną:

- 1) Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:
 - a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub
 - b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
 - c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 3 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.
- 2) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ŁZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż czterech leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.
- 3) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.
- 4) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.

5. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3;
- 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących;
- 3) utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1 dla postaci obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej przy pierwszym podawaniu leku biologicznego;
- 4) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.

6. Czas leczenia w programie:

- 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.
- 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 7 niniejszego programu.
- 3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.
- 4) Jeśli u chorego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby, należy do lekarza prowadzącego.
- 5) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację

leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1 dla postaci obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej po 6 miesiącach terapii inhibitorem TNF alfa lub 7 miesiącach terapii sekukinumabem, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii inhibitorem TNF alfa lub 7 miesiącach terapii sekukinumabem nie jest możliwe.

7. Kryteria ponownego włączenia do programu:

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami włączenia do programu, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.
- 2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.
- 3) 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.

LECZENIE CIĘŻKIEJ, AKTYWNEJ POSTACI ZESZTYWNIAJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu RTG,</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,</p> <p>c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości; 2) morfologia krwi; 3) płytki krwi (PLT); 4) odczyn Biernackiego (OB); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7) stężenie kreatyniny w surowicy; 8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 11) obecność antygenu HBs; 12) przeciwciała anty-HCV; 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 14) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 15) EKG z opisem; 16) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza obecność sacroilitis umożliwiające rozpoznanie ZZSK na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich.

chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.

Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

- 3) Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:
 - a) wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
 - b) ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
 - c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm.
- 4) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.
- 5) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:

Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Lecznicznych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.

2. Monitorowanie leczenia:

- 1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa - po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:
 - a) morfologię krwi;
 - b) odczyn Biernackiego (OB);
 - c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
 - d) stężenie kreatyniny w surowicy;
 - e) AspAT i AIAToraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.
Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni).
- 2) Monitorowanie terapii sekukinumabem - po 120 dniach (± 14 dni) i 210 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:
 - a) morfologię krwi;
 - b) odczyn Biernackiego (OB);
 - c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
 - d) stężenie kreatyniny w surowicy;
 - e) AspAT i AIAToraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.
Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni).

3. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

3. Adekwatna odpowiedź na leczenie:

- 1) po 3 miesiącach (\pm 14 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 4 miesiącach (\pm 14 dni) terapii sekukinumabem zmniejszenie wartości BASDAI \geq 50% lub \geq 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub \geq 1,1 jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia;
- 2) po 6 miesiącach (\pm 28 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 7 miesiącach (\pm 28 dni) terapii sekukinumabem uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonych wartością BASDAI $<$ 3 albo ASDAS $<$ 1,3.

4. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną:

- 1) Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:
 - a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub
 - b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
 - c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 3 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.
- 2) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ZZSK nie jest możliwe zastosowanie więcej niż czterech leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz nie więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.
- 3) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.

- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

4) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem.

5. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3;
- 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących;
- 3) utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy niskiej aktywności choroby wyrażoną wartością BASDAI < 3 lub ASDAS < 1,3;
- 4) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.

6. Czas leczenia w programie:

- 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.
- 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 7 niniejszego programu.
- 3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.
- 4) Jeśli u chorego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby, należy do lekarza prowadzącego.
- 5) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o

wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niezyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii inhibitorem TNF alfa lub 7 miesiącach terapii sekukinumabem nie jest możliwe.

- 6) Pacjenci z sacroilitis stwierdzonym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR) bez zmian radiograficznych, u których nadal aktywne zmiany zapalne obecne są tylko w badaniu MR, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo, jak leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane.

7. Kryteria ponownego włączenia do programu:

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.
- 2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.
- 3) 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.

LECZENIE NIEDOKRWISTOŚCI W PRZEBIEGU PRZEWLEKŁEJ NIEWYDOLNOŚCI NEREK

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn, takich jak: niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i inne;</p> <p>2) upośledzenie funkcji nerek wykazane w badaniu GFR:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) poniżej 30 ml/min. - u świadczeniobiorców bez cukrzycy albo</p> <p style="margin-left: 20px;">b) poniżej 45 ml/min. - u świadczeniobiorców z cukrzycą;</p> <p>3) wiek:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) powyżej 3 roku życia - w przypadku produktów leczniczych zawierających alkohol benzylowy albo</p> <p style="margin-left: 20px;">b) bez ograniczenia wiekowego - w przypadku pozostałych produktów leczniczych;</p> <p>4) świadczeniobiorcy niedializowani.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w ust. 3.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <p>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) ciąża;</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1) darbepoetyna alfa:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) 10 µg - 1 raz w tygodniu albo</p> <p style="margin-left: 20px;">b) 20 µg - 1 raz na dwa tygodnie, albo</p> <p style="margin-left: 20px;">c) 40 µg - 1 raz w miesiącu</p> <p style="margin-left: 20px;">- iv. lub sc. (średnia dawka tygodniowa/ dwutygodniowa/miesięczna dla świadczeniobiorcy w danym ośrodku prowadzącym program);</p> <p>2) epoetyna alfa:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) 2.000 j.m. 1 raz w tygodniu</p> <p style="margin-left: 20px;">- iv. lub sc.- podanie podskórne w przypadku braku stałego dostępu do żyły (średnia dawka tygodniowa dla świadczeniobiorcy w danym ośrodku prowadzącym program);</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) poziom hemoglobiny;</p> <p>2) hematokryt;</p> <p>3) GFR;</p> <p>4) TSAT;</p> <p>5) CRP.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) badania wykonywane co 2 tygodnie - po rozpoczęciu terapii oraz w okresie dostosowywania dawki:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) poziom hemoglobiny,</p> <p style="margin-left: 20px;">b) hematokryt;</p> <p>2) badania wykonywane co najmniej 1 raz w miesiącu - po osiągnięciu stabilnego docelowego Hb/Ht:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) poziom hemoglobiny,</p> <p style="margin-left: 20px;">b) hematokryt.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do</p>

<p>3) wystąpienie ciężkiego, opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego; 4) schyłkowa niewydolność nerek.</p>		<p>NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	--

LECZENIE NISKOROSŁYCH DZIECI Z PRZEWLEKŁĄ NIWYDOLNOŚCIĄ NEREK (PNN)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Do programu kwalifikuje Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) klirens kreatyniny niższy niż 75 ml/1,73m²/min.; 2) wysokość ciała dziecka poniżej -1,88 odchylenia standardowego (SDS), dla płci i wieku metrykalnego lub tempo wzrastania SDS poniżej - 2.0; 3) opóźniony wiek szkieletowy, poniżej 12,5 lat dla chłopców i poniżej 11,5 lat dla dziewczynek, według norm Greulich'a i Pyle; 4) wykluczenie innych przyczyn niskorosłości. <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) inna aniżeli PNN przyczyna niskorosłości; 2) zaburzenia przemian węglowodanowych; 3) choroba nowotworowa, 4) niezadowalający efekt leczenia, tj. przyrost wysokości ciała świadczeniobiorcy leczonego hormonem wzrostu poniżej 3cm na rok (nie dotyczy dziewcząt z wiekiem kostnym powyżej 14 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Somatotropina podawana codziennie wieczorem w dawce: 0,33 mg-0,37 mg (1,0-1,1 IU)/kg masy ciała/tydzień.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia IGF-1; 2) badania densytometryczne; 3) RTG stawów biodrowych. <p>Badania wykonywane według standardów diagnozowania świadczeniobiorców z przewlekłą niewydolnością nerek.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 Co 30 dni w 3 - 4 stadium choroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie parathormonu (intact PTH); 2) fosfataza alkaliczna; 3) proteinogram; 4) stężenie glukozy we krwi; 5) stężenie kreatyniny; 6) stężenie mocznika; 7) jonogram w surowicy krwi (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Ca zjonizowany⁺, P⁻); 8) morfologia krwi z rozmazem; 9) gazometria. <p>2.2 Co 90 dni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) u dzieci z wadami układu moczowo-płciowego, u innych w zależności od potrzeb: <ol style="list-style-type: none"> a) konsultacja urologiczna, b) USG jamy brzusznej, 2) konsultacja dietetyka; 3) w 2 stadium choroby:

<p>lat oraz chłopców z wiekiem kostnym powyżej 16 lat);</p> <p>5) osiągnięcie wieku kostnego powyżej 16 lat przez dziewczynkę i powyżej 18 lat przez chłopca.</p>		<ul style="list-style-type: none">a) stężenie parathormonu (intact PTH),b) fosfataza alkaliczna,c) proteinogram,d) stężenie glukozy we krwi,e) stężenie kreatyniny,f) stężenie mocznika,g) jonogram w surowicy krwi (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Ca zjonizowany⁺, P⁻),h) morfologia krwi z rozmazem,i) gazometria. <p>2.3 Po 90 dniach</p> <ul style="list-style-type: none">1) stężenie IGF-1. <p>2.9 Co 365 dni</p> <ul style="list-style-type: none">1) stężenie triglicerydów;2) stężenie całkowitego cholesterolu;3) stężenie IGF-1;4) RTG śródřęcza z bliższą przynasadą kości przedramienia (do oceny wieku kostnego);5) w uzasadnionych przypadkach:<ul style="list-style-type: none">a) badania densytometryczne,b) RTG stawów biodrowych,c) konsultacja okulistyczna,d) konsultacja ortopedyczna,e) cystouretografia,6) przy podejrzeniu złuszczenia głowy kości udowej, u innych w zależności od potrzeb:<ul style="list-style-type: none">a) konsultacja ortopedyczna,b) RTG/USG stawów biodrowych,c) TK z kontrastem stawów biodrowych,7) u dzieci z wadami układu moczowo-płciowego, u innych w zależności od potrzeb:<ul style="list-style-type: none">a) badanie ogólne moczu,b) posiew moczu.
---	--	---

		<p>Badania wykonywane według standardów monitorowania terapii hormonem wzrostu świadczeniobiorców PNN.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

LECZENIE WTÓRNEJ NADCZYNNOCI PRZYTARCZYC U PACJENTÓW HEMODIALIZOWANYCH

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wtórna nadczynność przynajmniej; 2) długotrwałe leczenie hemodializą z powodu schyłkowej niewydolności nerek; 3) przeciwwskazania do zastosowania innych opcji terapeutycznych (np. dla paratyroidektomii); 4) stężenie iPTH > 500pg/ml. <p>2. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) osiągnięcie normalizacji wskaźników gospodarki wapniowo - fosforanowej zgodnie z aktualnymi wytycznymi K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative - US National Kidney Foundation); 2) przeszczepienie nerki; 3) nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze; 4) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia. 	<p>1. Dawkowanie cynakalcetu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zalecana dawka początkowa cynakalcetu u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. 2) Dawkę cynakalcetu można zwiększać co 2-4 tygodnie aż do maksymalnej dawki 180 mg raz na dobę w celu osiągnięcia pożądanego stężenia intact PTH (iPTH) u dializowanych pacjentów, czyli 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l). 	<p>1. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie iPTH - przez 1-4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia, następnie kontrola co 1-3 miesiące; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) stężenie fosforu w surowicy; 4) iloczyn Ca x P w surowicy. <p>2. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia. <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>

PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ WIRUSEM RS

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikację do udziału w programie zatwierdza konsultant wojewódzki w dziedzinie neonatologii w porozumieniu z konsultantem krajowym na podstawie dokumentacji z ośrodka.</p> <p>Program polega na podaniu maksymalnie 5 dawek paliwizumabu (w odstępach miesięcznych) w sezonie zakażeń wirusem RS, trwającym od 1 października do 30 kwietnia.</p> <p>Immunizację paliwizumabem przeprowadza się jednorazowo.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia paliwizumabem</p> <p>1) Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy którzy:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli pierwszego roku życia i spełniają następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> i. wiek ciążowy ≤ 28 tygodni (ICD-10 P07.2, P07.3) lub ii. dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10 P27.1) b) w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli szóstego miesiąca życia i spełniają kryterium: <ol style="list-style-type: none"> i. wiek ciążowy 29 - 32 tygodni (ICD-10 P07.3). <p>2) Jeżeli świadczeniobiorca, który spełnia opisane powyżej kryteria kwalifikacji do programu, urodzi się w trakcie trwania sezonu zakażeń wirusem RS, wówczas otrzymuje od 3 do 5 dawek paliwizumabu, jednak nie mniej niż 3 dawki. Liczba podanych dawek jest uzależniona od okresu pozostałego od dnia urodzenia do zakończenia sezonu zakażeń.</p>	<p>1. Dawkowanie paliwizumabu</p> <p>Lek podawany jest w dawce 15mg/kg masy ciała raz w miesiącu.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>W przypadku kwalifikacji do leczenia paliwizumabem w oparciu o kryterium z ust. 1 pkt 1 lit. b (dysplazja oskrzelowo-płucna): kliniczne potwierdzenie dysplazji oskrzelowo-płucnej.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Dzieci zakwalifikowane do leczenia paliwizumabem wymagają comiesięcznych wizyt w ośrodku realizującym program do końca sezonu zakażeń RSV celem oceny stanu ogólnego pacjenta (wywiad i badanie fizykalne) przed otrzymaniem kolejnej dawki leku. Konsultant krajowy w dziedzinie neonatologii nadzoruje program korzystając z rejestru SMPT.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością

<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Lek podawany jest podczas sezonu zakażeń wirusem RS (od 1 października do 30 kwietnia) co miesiąc - 5 razy, a w sytuacji opisanej w ust.1 pkt 2 – od 3 do 5 razy.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) objawy nadwrażliwości na paliwizumab lub jakiegokolwiek ze składników występujących w preparacie;2) objawy nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne;3) brak zgody pacjenta.		<p>zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <ol style="list-style-type: none">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.
---	--	--

LECZENIE ZESPOŁU PRADER-WILLI

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Do Programu kwalifikuje Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie zespołu Prader-Willi, na podstawie cech klinicznych potwierdzonych badaniem genetycznym; 2) wiek poniżej 18 roku życia, optymalnie między 2. a 4. rokiem życia; 3) dojrzałość szkieletu (wiek kostny), poniżej 16 lat u dziewcząt i poniżej 18 lat u chłopców; 4) stan odżywienia, mierzony wielkością wskaźnika BMI, poniżej 97 centyla dla płci i wieku (wymagany co najmniej 6 miesięczny okres obserwacji w ośrodku prowadzącym terapię hormonem wzrostu); 5) wyrównane przemiany węglowodanowe, wymagane wykonanie testu obciążenia glukozą z pomiarem glikemii i insulinemii; 6) konsultacja laryngologiczna, z uwagi na możliwość nasilenia lub wystąpienia nocnych bezdechów; 7) wprowadzone leczenie dietetyczne i rehabilitacja (wymagany co najmniej 6 miesięczny okres obserwacji w ośrodku prowadzącym terapię hormonem wzrostu); 8) inne badania i konsultacje zależne od stanu świadczeniobiorcy i innych powikłań choroby zasadniczej lub innych towarzyszących PWS chorób; 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Somatotropina podawana codziennie wieczorem w dawce: 0,18 - 0,47 mg/kg/tydzień (0,54 - 1,4 IU/kg/tydzień).</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia IGF-1. <p>Badania laboratoryjne i inne według standardów diagnozowania świadczeniobiorców z zespołem Prader-Willi.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 Po 30 dniach</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) konsultacja laryngologiczna. <p>2.2 Po 90 dniach</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia IGF-1; 2) konsultacja laryngologiczna, następane w zależności od potrzeb. <p>2.3 Co 90 dni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) konsultacja dietetyka; 2) konsultacja rehabilitanta. <p>2.4 Co 180 dni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia glukozy we krwi; 2) pomiar stężenia TSH; 3) pomiar stężenia FT4. 4) jonogram w surowicy krwi. <p>Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjenta z zespołem Prader-Willi.</p> <p>2.5 Co 365 dni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) konsultacja przez ginekologa zajmującego się dziećmi (dotyczy dziewcząt powyżej 10 roku życia, a u

<p>9) brak innych przeciwwskazań do stosowania hormonu wzrostu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Świadczeniobiorcy po ukończeniu 18 r. ż. kontynuują terapię na zasadach określonych w programie do czasu spełnienia któregośkolwiek z kryteriów wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none">1) brak współpracy z rodzicami lub świadczeniobiorcą;2) wystąpienie powikłań zastosowanej terapii;3) zaniechanie systematycznego leczenia rehabilitacyjnego lub dietetycznego;4) narastanie otyłości, pomimo stosowania kompleksowego leczenia hormonem wzrostu, leczenia dietetycznego i rehabilitacji (wzrost wielkości wskaźnika BMI w odniesieniu do norm populacyjnych przyjętych dla wieku i płci o 2 odchylenia standardowe lub więcej);5) pojawienie się lub nasilenie nocnych bezdechów;6) cukrzyca lub ujawnienie się tej choroby w czasie prowadzonej terapii hormonem wzrostu.		<p>dziewcząt poniżej 10 roku życia - w zależności od potrzeb);</p> <ol style="list-style-type: none">2) u świadczeniobiorców z wadami układu sercowo-naczyniowego:<ol style="list-style-type: none">a) konsultacja kardiologiczna,b) USG serca,3) u świadczeniobiorców w wieku powyżej 7 roku życia konsultacja psychologa z oceną rozwoju intelektualnego;4) u świadczeniobiorców w wieku poniżej 7 roku życia ocena rozwoju psychoruchowego;5) pomiar stężeń triglicydów;6) pomiar stężeń całkowitego cholesterolu;7) pomiar frakcji HDL cholesterolu;8) pomiar frakcji LDL cholesterolu;9) pomiar odsetka glikowanej hemoglobiny (HbA_{1c});10) test obciążenia glukozą z pomiarem glikemii i insulinemii;11) pomiar stężenia IGF-1;12) konsultacja laryngologiczna;13) konsultacja ortopedyczna;14) RTG śródreczę z bliższą przynasadą kości przedramienia (do oceny wieku kostnego);15) u świadczeniobiorców z zaburzeniami pokwitania test stymulacji wydzielania gonadotropin, z użyciem preparatu do stymulacji wydzielania gonadotropin (4 pomiary stężeń FSH i LH oraz 1 pomiar stężeń estrogenów i androgenów);16) w przypadku nawracających zakażeń układu moczowego lub wad wrodzonych tego układu:<ol style="list-style-type: none">a) konsultacja nefrologiczna,b) konsultacja urologiczna,c) USG jamy brzusznej,
--	--	---

- d) badanie ogólne i posiew moczu;
- 17) przy podejrzeniu złuszczenia główki kości udowej:
- konsultacja ortopedyczna,
 - RTG lub USG stawów biodrowych, poszerzone o TK lub MRI stawów biodrowych;
- 18) w przypadku wystąpienia objawów pseudo tumor cerebri:
- konsultacja okulistyczna;
 - konsultacja neurologiczna;
 - obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego (TK z kontrastem lub MRI).

Badania według standardów monitorowania świadczeniobiorców z zespołem Prader-Willi.

3. Monitorowanie programu

- gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.
- uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.
- 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.

LECZENIE NISKOROSŁYCH DZIECI Z ZESPOŁEM TURNERA (ZT)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY I SUBSTANCJE CZYNNIE STOSOWANE W RAMACH PROGRAMU	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	KWALIFIKACJA I BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Do programu kwalifikuje Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stygmaty Zespołu Turnera; 2) niskorosłość, tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla wieku, na siatkach centylowych dla populacji dziewcząt polskich; 3) upośledzone tempo wzrastania, poniżej -1 SD w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dziewcząt polskich (wymagany co najmniej 6. miesięczny okres obserwacji w ośrodku uprawnionym do terapii hormonem wzrostu), z określeniem przewidywanego wzrostu ostatecznego metodą Baley- Pineau; 4) opóźniony wiek kostny, oceniany metodą Greulich'a-Pyle; 5) wykluczenie innych, aniżeli ZT, przyczyn niskorosłości (niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zaburzenia wchłaniania i trawienia jelitowego, obciążenia dotyczące przebiegu ciąży i porodu, itp.); 6) inne nieprawidłowości, szczególnie nieprawidłowości anatomiczne układu sercowonaczyniowego i moczowo-płciowego; 7) konsultacja genetyczna, potwierdzona dodatnim wynikiem badania kariotypu. <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds.</p>	<p>1. Dawkowanie Somatotropina podawana codziennie wieczorem w dawce: 0,33 - 0,47 mg (1,0-1,4 IU)/kg m.c. /tydzień.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pomiar stężenia IGF-1. Badania laboratoryjne wykonywane według standardów diagnozowania świadczeniobiorców z zespołem Turnera (ZT).</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 Po 90 dniach</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia IGF-1. <p>2.2 Co 180 dni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia glukozy we krwi i odsetka glikowanej hemoglobiny HbA_{1c} lub co 365 dni: 2) test obciążenia glukozą z pomiarem glikemii i insulinemii. <p>2.3 Co 180 dni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia glukozy we krwi; 2) pomiar stężenia TSH; 3) pomiar stężenia fT₄; 4) jonogram w surowicy krwi. <p>2.4 Co 365 dni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) konsultacja przez ginekologa zajmującego się dziećmi (dotyczy przede wszystkim dziewcząt powyżej 10 roku życia); 2) konsultacja kardiologiczna, USG serca (dotyczy dzieci z wadami układu sercowo-naczyniowego);

Stosowania Hormonu Wzrostu lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia

- 1) wystąpienie objawów złuszczenia głowy kości udowej;
- 2) wystąpienie objawów pseudo-tumor cerebri;
- 3) wystąpienie lub ujawnienie się cukrzycy;
- 4) ujawnienie lub wznowa choroby rozrostowej;
- 5) osiągnięcie przez świadczeniobiorcę niewyróżniającej wysokości ciała, tj. wysokości ciała równej lub większej niż 158 cm;
- 6) zakończenie procesów wzrastania (brak przyrostu wysokości ciała między dwiema kolejnymi wizytami przeprowadzonymi w odstępach 6 miesięcznych);
- 7) niezadowalający efekt leczenia, tj. przyrost wysokości ciała świadczeniobiorcy leczonego hormonem wzrostu poniżej 3 cm na rok;
- 8) osiągnięcie wieku kostnego powyżej 14 lat.

- 3) konsultacja nefrologiczna; konsultacja urologiczna; USG jamy brzusznej; badanie ogólne i posiew moczu (dzieci z wadami układu moczowo-płciowego);
- 4) pomiar stężenia IGF-1;
- 5) RTG śródreżcza z bliższą przynasadą kości przedramienia (do oceny wieku kostnego);
- 6) przy podejrzeniu złuszczenia głowy kości udowej:
 - a) konsultacja ortopedyczna;
 - b) RTG lub USG stawów biodrowych, poszerzone o TK lub MRI stawów biodrowych;
- 7) w przypadku wystąpienia objawów pseudo tumor cerebri:
 - a) konsultacja okulistyczna;
 - b) konsultacja neurologiczna;
 - c) obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego (TK z kontrastem lub MRI).

Badania wykonywane według standardów monitorowania terapii hormonem wzrostu świadczeniobiorców z ZT.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

LECZENIE WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U ŚWIADCZENIOBIORCÓW PO PRZESZCZEPACH LUB U ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z CHŁONIAKAMI, LECZONYCH RYTUKSYMABEM

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1 Do programu kwalifikują się świadczeniobiorcy po zabiegu transplantacji narządu, u których wykrywa się przeciwciała anty-HBc total, a nie stwierdza się HBs Ag i HBV DNA.</p> <p>1.2. Do programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z rozpoznaniem chłoniaka, leczeni rytuksymabem, z wykrywalnymi przeciwciałami HBc total (HBs Ag ujemny, HBV DNA ujemny) i wykrywalnymi przeciwciałami HBc total (HBs Ag dodatni, HBV DNA ujemny).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>U pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem, leczonych rytuksymabem, lamiwudyna stosowana jest przez okres leczenia rytuksymabem oraz nie dłużej niż trzy miesiące od jego zakończenia.</p> <p>W przypadku pacjentów po przeszczepach, terapię można stosować bez ograniczeń czasowych.</p>	<p>1. Lamiwudyna</p> <p>- tabletki po 100 mg - raz dziennie 1 tabletką.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie przeciwciał anty-HBc total; 2) oznaczenie antygenu HBs; 3) poziom wirerii HBV DNA; 4) morfologia krwi; 5) oznaczenie poziomu transaminaz. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie poziomu ALAT i AspAT; 2) Co 12 miesięcy: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie antygenu HBs; b) poziom wirerii HBV DNA. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 rejestrze (Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT)) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

LECZENIE CIĘŻKIEJ ASTMY ALERGICZNEJ IGE ZALEŻNEJ ORAZ CIĘŻKIEJ ASTMY EOZYNOFILOWEJ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Do leczenia biologicznego w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z rozpoznaną astmą ciężką. Wybór leku zależy od fenotypu i endotypu choroby i powinien być poprzedzony pogłębioną diagnostyką różnicową. W ocenie ciężkości astmy i fenotypu choroby należy posługiwać się aktualnymi wytycznymi GINA</p> <p>1. Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem</p> <p>1.1. Kryteria włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci powyżej 12 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE; 2) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny); 3) częste stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w przeszłości, w tym w okresie ostatnich 6 miesięcy; 4) całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml; 	<p>1. Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem</p> <p>Omalizumab podawany jest w dawce od 75 do 600 mg w 1 do 4 wstrzyknięć. Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu przy schemacie dawkowania co 2 tygodnie.</p> <p>Szczegółowy schemat dawkowania określony na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m/ml), oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) należy odczytać z tabel dawkowania zawartych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.</p>	<p>1. Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) całkowite stężenie IgE (aktualny wynik – ważność badań maksymalnie 4 tygodnie); 2) test RAST (opcjonalnie); 3) pomiar masy ciała; 4) punktowe testy skórne lub swoiste IgE (mogą być z dokumentacji medycznej); 5) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 1 tydzień); 6) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie); 7) spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 8) morfologia krwi i badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny, b) stężenie mocznika, c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),

<p>5) stwierdzenie jednoznacznej reaktywności <i>in vitro</i> (RAST) na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml;</p> <p>6) spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1.5 pkt), 3 lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe, hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy, incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości, utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV1 <60% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF>30%), pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ<5.0 punktów), <p>7) masa ciała 20-150 kg;</p> <p>8) niepalenie tytoniu;</p> <p>9) wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy.</p> <p>1.2. Przeciwwskazania:</p> <ol style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na omalizumab lub substancje pomocnicze; występowanie chorób współistniejących powodujących ciężki przebieg astmy; ciąża; karmienie piersią; jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi; 	<p>2. Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej</p> <p>a) mepolizumabem</p> <p>Mepolizumab podawany jest w dawce 100 mg podskórnym co 4 tygodnie.</p> <p>Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.</p> <p>b) benralizumabem</p> <p>Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego).</p> <p>Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.</p>	<p>d) stężenie AIAT, e) stężenie AspAT, 9) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>Ponadto przeprowadzana jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej. <p>1.2. Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz w okresie zawieszenia – co 4-6 tygodni:</p> <ol style="list-style-type: none"> spirometria lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; kwestionariusz kontroli astmy ACQ; test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (co 4 tygodnie w okresie leczenia, co 4-6 tygodni w okresie zawieszenia); ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu. <p>1.3. Monitorowanie leczenia:</p> <p>Po 24, 52, 104 i każdym kolejnym 52 tygodniu leczenia od decyzji o kontynuowaniu leczenia wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu – 1 tydzień);
---	--	--

- 6) przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. mepolizumabu, benralizumabu) – do 6 miesięcy od zakończenia terapii

1.3. Kryteria wyłączenia:

- 1) wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia omalizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;
- 2) niespełnienie kryteriów skuteczności leczenia:
 - a) ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy);
 - b) spełnienie 2 z 3 poniższych kryteriów:
 - poprawa kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ o $\geq 0,5$ punktu (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem);
 - poprawa jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ o $\geq 0,5$ punktu (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem);
 - zmniejszenie dawki doustnego glikokortykosteroidu o ≥ 5 mg w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem);
- 3) palenie tytoniu;
- 4) niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;
- 5) podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;
- 6) wystąpienie któregośkolwiek z przeciwwskazań do stosowania omalizumabu;
- 7) ciąża lub karmienie piersią.

1.4. Określenie czasu leczenia w programie:

- 2) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (ważność testu – 2 tygodnie);
- 3) spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF;
- 4) morfologia krwi i badania biochemiczne:
 - a) stężenie kreatyniny,
 - b) stężenie mocznika,
 - c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
 - d) stężenie AIAT,
 - e) stężenie AspAT,
- 5) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.

Ponadto przeprowadzana jest:

- 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;
- 2) analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;
- 3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.

2. Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem lub benralizumabem

2.1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:

- 1) spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego;
- 2) morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne (ważność badań 4 tygodnie):
 - a) stężenie kreatyniny,

Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia.

Po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki omalizumabu leczenie zostaje zawieszane. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku.

U chorych, u których w okresie 12 miesięcy od dnia zawieszenia terapii nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli astmy, leczenie omalizumabem oraz udział w programie lekowym ulega zakończeniu.

Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii omalizumabem o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia.

2. Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem lub benralizumabem

2.1. Kryteria włączenia do programu:

- 1) pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/ μ l na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie;
- 2) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β -2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny, długo działający bloker receptora muskarynowego);

- b) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
 - c) stężenie AIAT,
 - d) stężenie AspAT;
- 3) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;
 - 4) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu 1 tydzień);
 - 5) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie);
 - 6) badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie zakażeń pasożytniczych.

Ponadto przeprowadzana jest:

- 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;
- 2) analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;
- 3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.

2.2. Badania przeprowadzane przed każdym podaniem mepolizumabu lub benralizumabu zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz w okresie zawieszenia leczenia – co 4-6 tygodni:

- 1) spirometria lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego;
- 2) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu,
- 3) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu 1 tydzień);

- 3) dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekłe, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym;
- 4) natężona objętość wydechuwa pierwszo-sekundowa FEV1 <80% wartości należącej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej;
- 5) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ>1,5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ<5,0 punktów), mimo stosowanego leczenia;
- 6) wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii;
- 7) niepalenie tytoniu;
- 8) wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;
- 9) wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.

W celu zapewnienia kontynuacji terapii, do programu włączani są również pacjenci powyżej 18 roku życia, którzy uprzednio byli skutecznie leczeni benralizumabem w ramach innego sposobu finansowania, w tym w badaniach klinicznych, we wskazaniu ciężkiej astmy, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria włączenia do programu oraz rozpoczęli leczenie przed 1 listopada 2019 r.

2.2. Przeciwwskazania:

- 1) nadwrażliwość na mepolizumab lub benralizumab lub substancje pomocnicze;
- 2) ciąża;
- 3) karmienie piersią;
- 4) jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;

- 4) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (ważność testu – 2 tygodnie);

2.3. Monitorowanie leczenia:

Po 24., 52., 104. oraz każdym kolejnym 52. tygodniu leczenia od decyzji o kontynuowaniu leczenia, wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:

- 1) spirometria lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego;
- 2) morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne:
 - a) stężenie kreatyniny,
 - b) CRP,
 - c) stężenie AIAT,
 - d) stężenie AspAT.
- 3) kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu – 1 tydzień);
- 4) test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (ważność testu – 2 tygodnie).

Ponadto przeprowadzana jest:

- 1) ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;
- 2) analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;
- 3) analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.

- 5) przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu) – do 6 miesięcy od zakończenia terapii.

2.3. Kryteria wyłączenia:

- 1) wystąpienie zaostrzeń astmy (zdefiniowanych jak w pkt. 2. 1. 3) w okresie leczenia mepolizumabem lub benralizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;
- 2) u pacjentów, którzy przed włączeniem terapii mepolizumabem lub benralizumabem przyjmowali przewlekle systemowe GKS (nieprzerwanie przez minimum 6 miesięcy) brak redukcji dawki tych leków lub redukcja o $\leq 30\%$;
- 3) ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy);
- 4) brak poprawy kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy (wzrost ACQ o $>$ lub $= 0,5$ pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem));
- 5) brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę (spadek AQLQ o $>$ lub $= 0,5$ pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem));
- 6) palenie tytoniu;
- 7) niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;
- 8) podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;
- 9) wystąpienie któregośkolwiek z przeciwwskazań do stosowania mepolizumabu lub benralizumabem;

3. 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 rejestrze (Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT)) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

- 10) ciąża;
11) w przypadku stwierdzenia zakażenia pasożytniczego opornego na leczenie- zawiesić leczenie mepolizumabem lub benralizumabem do momentu wyleczenia.

2.4. Określenie czasu leczenia w programie

Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia.

Po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki mepolizumabu lub benralizumabu leczenie zostaje zawieszane. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku (tj. tej samej substancji czynnej) stosowanego przed zawieszeniem terapii.

U chorych, u których w okresie 12 miesięcy od dnia zawieszenia terapii nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli astmy, leczenie mepolizumabem lub benralizumabem oraz udział w programie lekowym ulega zakończeniu.

Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii mepolizumabem lub benralizumabem o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia.

LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO LUB PIERWOTNIE POSTĘPUJĄCEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem w ramach programu</p> <p>Do leczenia substancją czynną fingolimod kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1.1, 1.2 i 1.3 albo 1.1, 1.2 i 1.4:</p> <p>1.1. Wiek od 18 roku życia;</p> <p>1.2. Rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) - oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a;</p> <p>1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów</p>	<p>1. Fingolimod</p> <p>Zalecane dawkowanie fingolimodu to 0,5 mg doustnie raz na dobę.</p> <p>2. Natalizumab</p> <p>Zalecane dawkowanie natalizumabu to 300 mg dożylnie, we wlewie kroplowym 100 ml 0,9% NaCl co 4 tygodnie.</p> <p>Przerywając podawanie natalizumabu przed zastosowaniem alternatywnego leczenia należy uwzględnić, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki.</p> <p>3. Okrelizumab</p> <p>Początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych; najpierw wlew 300 mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg</p> <p>Kolejne dawki to pojedynczy wlew dożylny dawki 600 mg podawany co 6 miesięcy. Pierwszą kolejną</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia fingolimodem</p> <p>1.1. Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby;</p> <p>1.2. Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>1.3. Rezonans magnetyczny z kontrastem; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>1.4. Konsultacja kardiologiczna przed włączeniem leczenia fingolimodem u pacjentów otrzymujących leki mogące zwalniać akcję serca (betablokery, werapamil, digoksyna, leki cholinolityczne, pilokarpina itp.) oraz u pacjentów z wywiadem w kierunku zaburzeń rytmu i przewodzenia, niewydolności serca, omdleń kardiogennych, lub innej znaczącej choroby serca;</p> <p>1.5. Konsultacja okulistyczna - u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy lub zapalenia błony naczyniowej oka;</p> <p>1.6. Oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV); w razie braku przeciwciał przeciw</p>

<p>funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);</p> <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</p> <p>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</p> <p>1.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:</p> <p>a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)</p> <p>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego</p> <p>- więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub</p> <p>- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);</p> <p>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria leczenia w programie oraz które na moment ponownego włączania do programu nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>2. Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania fingolimodu</p>	<p>dawkę 600 mg należy podać sześć miesięcy po pierwszym wlewie dawki początkowej. Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania znajdują się w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Konieczna premedykacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego</p> <p>Wymagany jest dostęp do środków medycznych niezbędnych do leczenia ciężkich reakcji związanych z wlewem</p> <p>4. Kladrybina</p> <p>Zalecana dawka całkowita kladrybiny w tabletkach to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. W każdym tygodniu leczenie trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania znajdują się w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>VZV konieczne jest przeprowadzenie szczepienia przeciw VZV miesiąc przed włączeniem leczenia fingolimodem;</p> <p>1.7. U kobiet w wieku reprodukcyjnym – test ciążowy, który musi być negatywny przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem;</p> <p>1.8. Konsultacja dermatologiczna w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Ponadto pacjenci włączeni do leczenia fingolimodem powinni obligatoryjnie zapoznać się z materiałami edukacyjnymi dostarczonymi przez producenta leku w ramach tzw. „planu zarządzania ryzykiem” i potwierdzić ten fakt pisemnie w dokumentacji medycznej.</p> <p>2. Inicjacja leczenia</p> <p>2.1. Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej, gdzie istnieje możliwość ciągłego monitorowania zapisu EKG, oraz pilnej hospitalizacji w razie konieczności leczenia zaburzeń rytmu lub w razie konieczności leczenia zaburzeń przewodzenia. Wszyscy pacjenci w dniu inicjacji leczenia muszą być poddani 6-godzinnej ciągłej obserwacji w kierunku potencjalnie mogących wystąpić zaburzeń rytmu lub przewodzenia;</p> <p>2.2. W toku opisanej inicjacji wykonuje się badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie EKG z 12 odprowadzeniami oraz pomiar ciśnienia tętniczego bezpośrednio przez podaniem leku oraz po 6 godzinach od momentu podania leku; 2) Ciągłe monitorowanie EKG w czasie rzeczywistym (z użyciem kardiomonitora) w trakcie 6-godzinnej obserwacji po pierwszej dawce leku;
---	---	--

Przeciwwskazaniem do leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:

- 1) Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym:
 - a) pacjenci z rozpoznaniem zespołem niedoboru odporności,
 - b) osoby przyjmujące aktualnie leki immunosupresyjne,
 - c) pacjenci ze zmniejszoną odpornością powstałą w wyniku wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego;
- 2) Ciężkie aktywne zakażenia oraz aktywne przewlekłe zakażenia w szczególności zapalenie wątroby, gruźlica;
- 3) Rozpoznane czynne choroby nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnomórkowym skóry;
- 4) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh);
- 5) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 6) Pacjenci z chorobą niedokrwinną serca, chorobą węzła zatokowego, wywiadem w kierunku zawału serca oraz leczeni lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III;
- 7) Pacjenci, którzy nie przebyli ospy wietrznej lub nie zostali przeciw niej zaszczepieni i nie występują u nich przeciwciała przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (Varicella-Zoster virus, VZV);
- 8) Pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby.

3. Przeciwwskazania względne do stosowania

Nie zaleca się stosowania fingolimodu:

- 3) Pomiary ciśnienia tętniczego krwi i tętna co godzinę do zakończenia obserwacji, których wyniki muszą być odnotowane w dokumentacji pacjenta;
- 4) W razie wystąpienia zaburzeń rytmu lub przewodzenia konieczne może być wykonanie dodatkowego badania EKG oraz przedłużenie monitorowania EKG do dnia następnego lub włączenie leczenia farmakologicznego;
- 5) W przypadku pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka zdefiniowanymi w przeciwwskazaniach względnych obowiązkowa jest obserwacja do następnego dnia po włączeniu leczenia fingolimodem. U takich pacjentów konieczne jest przeprowadzenie konsultacji kardiologicznej przed planowanym włączeniem leczenia, a w przypadku pacjentów leczonych lekami zwalniającymi akcję serca zaleca się o ile jest to możliwe zmianę leczenia na takie, które nie powoduje zwolnienia akcji serca.

Identyczną procedurę monitorowania należy przeprowadzić również u pacjentów, u których doszło do przerwy w podawaniu fingolimodu trwającej dłużej niż 14 dni;

- 6) W przypadku wystąpienia istotnego wpływu na układ krążenia, obserwację pacjenta należy przedłużyć do czasu jego ustąpienia, nie krócej jednak niż do następnego dnia. Kryteria przedłużenia obserwacji obejmują:
 - a) wystąpienie w dowolnym momencie podczas 6-godzinnego okresu monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki fingolimodu bloku serca III stopnia,
 - b) obecność poniższych objawów w momencie zakończenia 6-godzinnej obserwacji:
 - akcja serca poniżej 45 uderzeń na minutę,

1) U pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium z niżej wymienionych:

- a) blok drugiego stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia;
- b) blok zatokowo-przedsionkowy;
- c) istotne wydłużenie QT (QTc>470 milisekund u kobiet lub>450 milisekund u mężczyzn);
- d) wywiad w kierunku objawowej bradykardii lub nawracających omdleń;
- e) choroba naczyń mózgowych;
- f) wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności krążenia;
- g) wywiad w kierunku zatrzymania krążenia;
- h) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- i) ciężki zespół bezdechu sennego;
- j) obrzęk płamki żółtej.

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy oraz zapalenia błony naczyniowej oka.

2) U pacjentów przyjmujących następujące leki przeciwartmyczne lub zwalniające rytm serca:

- a) leki beta-adrenolityczne;
- b) antagoniści kanału wapniowego zwalniający akcję serca (np. werapamil, diltiazem lub iwabradyna);

- wydłużenie odstępu QT >500 milisekund,

- utrzymujący się nowo rozpoznany blok serca II stopnia typu Mobitz I lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia.

U takich pacjentów konieczna jest konsultacja kardiologiczna (bądź internistyczna) celem oceny bezpieczeństwa dalszego leczenia fingolimodem. W razie wątpliwości należy rozważyć zmianę terapii.

3. Monitorowanie leczenia

- 1) Badanie morfologii krwi oraz poziomu transaminaz wątrobowych w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych;
- 2) Rezonans magnetyczny z kontrastem – po każdym 12 miesiącach leczenia;
- 3) Konsultacja okulistyczna 3-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia w celu wykluczenia obrzęku płamki, a następnie zależnie od opinii okulisty, jednak nie rzadziej niż raz w roku;
- 4) Konsultacja okulistyczna jest konieczna również w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia w trakcie leczenia fingolimodem;
- 5) Okresowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące;
- 6) Konsultacja dermatologiczna po każdym 12 miesiącach leczenia.

4. Badania przy kwalifikacji do leczenia natalizumabem:

4.1. Morfologia krwi z rozmazem;

- c) inne substancje mogące zwalniać akcję serca (np. digoksyna, antagoniści cholinoesterazy lub pilokarpina).

4. Kryteria wyłączenia

Kryterium wyłączenia z leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:

- 1) Rezygnacja pacjenta
- 2) Cięża;
- 3) Spełnienie kryteriów nieskuteczności leczenia zawartych w pkt 5;
- 4) Utrzymujący się, spadek liczby limfocytów poniżej $0.2 \times 10^9/l$;
- 5) Utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej pięciokrotności górnej granicy normy lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy;
- 6) Wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu;
- 7) Przejście w postać wtórnie postępującą.

5. Określenie czasu leczenia w programie:

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnych 12 miesiącach terapii.

U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię fingolimodem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy.

Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza.

4.2. Badania biochemiczne krwi, w tym oceniające funkcję nerek i wątroby;

4.3. Badanie ogólne moczu;

4.4. Test ciążowy w moczu;

4.5. Rezonans magnetyczny bez i po podaniu kontrastu w okresie nie dłuższym niż 60 dni do podania leku, wg ustalonej metodologii (natężenie pola skanera $\geq 1,0$ T, grubość przekroju ≤ 5 mm, bez przerw, sekwencje: FLAIR, TSE PD/T2, SE T1);

4.6. Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;

4.7. Wykonanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w celu kwalifikacji do leczenia i stratyfikacji ryzyka PML.

Ponadto w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem lekarze przepisujący produkt leczniczy zawierający natalizumab otrzymują pakiet dla lekarza zawierający:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz Ulotkę dla Pacjenta,
- Informację dla lekarza o produkcie leczniczym zawierającym natalizumab,
- Kartę Ostrzegawczą Pacjenta,
- formularz wdrożenia i kontynuacji leczenia,
- pacjenci włączeni do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza rozpoczęcia terapii. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej.

5. Monitorowanie leczenia

W przypadku wystąpienia, w początkowym okresie leczenia, objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, dopuszcza się w ramach programu zamianę na lek o innym mechanizmie działania.

Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia.

Za brak skuteczności leczenia fingolimodem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:

1) Przejście w postać wtórnie postępującą lub

2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:

a) liczba i ciężkość rzutów:

- 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub

- 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego),

b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:

- 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,

- 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;

- 1) badanie podmiotowe i przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem stanu psychicznego i funkcji poznawczych, przed każdym podaniem leku oraz w sytuacji pojawienia się nowych objawów;
- 2) badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby;
- 3) badanie ogólne moczu co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6 miesięcy lub w razie wskazań medycznych;
- 4) MRI bez i po podaniu kontrastu po każdym 12-tu miesiącach leczenia;

W przypadku pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:

- pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie produktem TYSABRI od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne),

lub

- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni produktem TYSABRI od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.

Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych produktem TYSABRI przez dłużej niż 2 lata

c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:

- więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

6. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy

Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, jeżeli zostaną spełnione 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:

1) liczba i ciężkość rzutów:

- brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 0.5 pkt lub o 1 pkt w zakresie jednego do trzech układów funkcjonalnych) lub
- 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub

2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;

3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (nie więcej niż jedna nowa zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2).

7. Kryteria kwalifikacji do leczenia natalizumabem w ramach programu

Do leczenia substancją czynną natalizumab kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:

7.1. Wiek od 12 roku życia;

- 5) W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu;
- 6) Powtarzanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV z określeniem miana poziomu przeciwciał, u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anti- JCV co 6 miesięcy.
- 7) U pacjentów zgłaszających objawy takie jak: zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN należy rozważyć zakończenie leczenia natalizumabem

6. Specjalne środki ostrożności

- 1) Stosowanie natalizumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML lub JCV GCN – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC.

Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych lub psychiczne lub zespół mózdkowy).

Pacjenci z wyższym ryzykiem wystąpienia PML to:

-pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie produktem TYSABRI od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne);

-pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni produktem TYSABRI od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.

- 2) Pacjentom, ich partnerom/partnerkom oraz opiekunom należy również przekazać informacje na temat wczesnych

7.2. Rozpoznanie postać rzutowej (nawracająco-ustępującej) stwardnienia rozsianego – oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda i spełnianie kryteriów określonych w pkt. 7.3. albo pkt.7.4.;

7.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak skuteczności terapii leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem po minimum 12-tu miesiącach terapii, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:

1) liczba i ciężkość rzutów:

- a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
- b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach wymagający leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego)

2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach gdy stwierdza się jedno z poniższych:

- a) więcej niż jedna nowa zmiana GD(+)
- b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);

7.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:

a) liczba i ciężkość rzutów:

podmiotowych objawów PML a także uprzedzić ich, że objawy mogą wystąpić podczas leczenia produktem TYSABRI, a także w okresie około 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki produktu TYSABRI

3) Jeśli u pacjenta rozwinie się PML lub JCV GCN, podawanie natalizumabu trzeba przerwać na stałe

W celu oszacowania ryzyka przed lub w trakcie leczenia natalizumabem, badanie na obecność przeciwciał anti-JCV może dostarczyć wspierających informacji, niemniej jednak, u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania

Przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem wymagane jest niedawne badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co roku w celu aktualizacji obrazu odniesienia. Należy regularnie monitorować pacjentów Należy szczególnie monitorować pacjentów z grup podwyższonego ryzyka wystąpienia PML.

4) Po 2 latach należy ponownie poinformować pacjenta o zagrożeniach związanych z leczeniem natalizumabem. Pacjenci włączeni do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza kontynuacji leczenia. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej.

W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML lub JCV GCN. Lekarz powinien ocenić pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują

- co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)

b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego

- więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub

- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);

7.5. Zapoznanie się przez pacjenta z ustną i pisemną informacją dotyczącą programu. Podpisanie formularza świadomej zgody przez pacjenta i lekarza prowadzącego. Jeden komplet dokumentów pozostaje w Ośrodku, drugi zostaje przekazany pacjentowi;

7.6. Przekazanie i potwierdzenie otrzymania karty pacjenta;

Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria leczenia w programie oraz które na moment ponownego włączenia do programu nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.

8. Przeciwwskazania do stosowania natalizumabu

U pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium z poniżej wymienionych:

- 1) Wiek poniżej 12 roku życia;
- 2) Ciąża i karmienie piersią;
- 3) Postać wtórnie postępująca i pierwotnie postępująca SM;
- 4) Skojarzenie z interferonem beta, octanem glatirameru;

na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne.

- 5) Po wykluczeniu przez lekarza PML lub JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie natalizumabem.

7. Badania przy kwalifikacji do leczenia okrelizumabem

- 1) Badania biochemiczne w tym oceniające:
 - a. funkcje nerek,
 - b. funkcje wątroby,
- 2) badanie ogólne moczu;
- 3) morfologia krwi z rozmazem (dodatkowo stężenie immunoglobulin G i M w surowicy, jeśli zasadne);
- 4) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku – w postaci rzutowo-remisyjnej;
- 5) rezonans magnetyczny głowy i maksymalnie 2 odcinków rdzenia kręgowego przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 12 miesięcy od jego wykonania to badanie powtarza się tuż

<p>5) Zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (obecnie leczeni lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością z powodu wcześniej stosowanej terapii, np. mitoksantronem lub cyklofosfamidem). W przypadku braku zaburzeń odporności dopuszczalne jest leczenie po upływie 6-ciu miesięcy od podania ostatniej dawki leku immunosupresyjnego;</p> <p>6) Przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego.</p> <p>9. Kryteria wyłączenia</p> <p>Kryterium wyłączenia z leczenia natalizumabem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Rezygnacja pacjenta; 2) Ciąża. 3) Nieprzestrzeganie zasad leczenia- pominięcie dwóch kolejnych dawek; 4) Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML); <ol style="list-style-type: none"> a) w przypadku podejrzenia PML wstrzymanie podawania leku do czasu jego wykluczenia, b) w przypadku potwierdzenia PML trwałe odstawienie leku. 5) Brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku); 6) Reakcje nadwrażliwości przy podaniu leku; 		<p>przed zastosowaniem pierwszej dawki leku – w postaci pierwotnie postępującej;</p> <ol style="list-style-type: none"> 6) test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym; 7) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS; 8) Badania przesiewowe w kierunku ryzyka reaktywacji HBV: anty-HBcAg i HBsAg w razie potrzeby konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych 9) Standardowe badania przesiewowe w kierunku raka piersi zgodnie z lokalnymi wytycznymi 10) RTG płuc, a w razie potrzeby konsultacja specjalisty chorób płuc <p>8. Monitorowanie leczenia</p> <p>a) Postać rzutowo-remisyjna</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ocena stanu neurologicznego co 3 miesiące 2) MRI (jeśli zasadne, po podaniu kontrastu) po każdym 12-tu miesiącach leczenia. Decyzję o podaniu kontrastu podejmuje specjalista neurolog. 3) badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby, anty-HBcAg, badanie ogólne moczu, test ciążowy przed każdym podaniem leku <p>b) Postać pierwotnie postępująca</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ocena stanu neurologicznego co 3 miesiące 2) Badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby, anty-HBcAg, badanie ogólne moczu, test ciążowy przed każdym podaniem leku
---	--	--

- 7) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych związane z leczeniem natalizumabem (powyżej 3 górna granica normy);
- 8) Nowotwory złośliwe;
- 9) Inne zakażenia oportunistyczne.

10. Określenie czasu leczenia w programie

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnych 12 miesiącach terapii.

U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię natalizumabem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy.

Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie po 2 latach indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem.

Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza.

W przypadku wystąpienia, w początkowym okresie leczenia, objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, dopuszcza się w ramach programu, zamianę na lek o innym mechanizmie działania. Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu, nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia.

Za brak skuteczności leczenia natalizumabem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:

- 1) Przejście w postać wtórnie postępującą;
- 2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:

9. Badania przy kwalifikacji do leczenia kladrybiną w tabletkach

- 1) morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów przed rozpoczęciem stosowania leku;
- 2) rezonans magnetyczny z kontrastem; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
- 3) test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym;
- 4) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;
- 5) badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC;
- 6) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy;
- 7) oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV); zaleca się szczepienie pacjentów bez obecności przeciwciał VZV 4-6 tyg. przed włączeniem leczenia kladrybiną w tabletkach.

10. Monitorowanie leczenia kladrybiną w tabletkach

- 1) 2 miesiące i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w każdym roku leczenia
 - a) morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów przed rozpoczęciem stosowania leku

Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości poniżej 500 komórek/mm³, należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości do wartości co najmniej 800 komórek/mm³.

- 2) przed kolejnym kursem leku:

a) liczba i ciężkość rzutów:

- 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub

- 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego),

b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:

- 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,

- 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;

c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:

- więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),

- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

11. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy

Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, jeżeli zostaną spełnione 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:

1) liczba i ciężkość rzutów:

- brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 0.5 pkt lub o 1 pkt w zakresie jednego do trzech układów funkcjonalnych) lub

a) morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów przed rozpoczęciem stosowania leku;

b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy;

c) u kobiet w wieku rozrodczym – test ciąży;

d) badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC;

e) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS.

3) W kolejnych latach:

a) 1 wizyta kontrolna na rok z oceną stanu klinicznego;

b) zalecane MRI raz na rok.

11. Monitorowanie programu

1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

- 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub

- 2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;
- 3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (nie więcej niż jedna nowa zmiana Gd⁺ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2).

12. Kryteria kwalifikacji do leczenia okrelizumabem w ramach programu

Do leczenia substancją czynną okrelizumab kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria 1.1.,1.2.,1.3.,1.4 albo 2.1.,2.2.,2.3.,2.4., 2.5.,2.6.

a) Postać rzutowo-remisyjna:

1.1. Wiek od 18 roku życia;

1.2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2017), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu i spełnianie kryteriów określonych w pkt. 1.3.;

1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak skuteczności terapii leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teriflunomidu po minimum 12-tu miesiącach terapii, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:

1) liczba i ciężkość rzutów:

a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających

<p>leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach wymagający leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego;</p> <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdych 12 miesiącach gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a. więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+)</p> <p>b. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;</p> <p>1.4. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji;</p> <p>b) Postać pierwotnie postępująca:</p> <p>2.1. wiek od 18 roku życia;</p> <p>2.2. rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda</p> <p>2.3. EDSS od 3 do 6,5</p> <p>2.4. czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego:</p> <ul style="list-style-type: none">• mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $\leq 5,0$ lub• mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $>5,0$.		
---	--	--

2.5. Potwierdzona aktywność zapalna w MRI :

- przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub
- przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania MRI.

2.6. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji

Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie okrelizumabem przed dniem 1 listopada 2019 r. i spełniają łącznie następujące kryteria:

- Leczenie zostało włączone zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego i powyższe znajduje odzwierciedlenie w dokumentacji medycznej pacjenta
- Nie podlegają kryteriom uniemożliwiającym włączenie do programu;

Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.

13. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

Przeciwwskazaniem do stosowania okrelizumabu jest:

- 1) nadwrażliwość na okrelizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) Trwające aktualnie, czynne zakażenie;
- 3) Ciężkie obniżenie odporności;
- 4) Rozpoznany , czynny nowotwór złośliwy;

5) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

14. Kryteria wyłączenia

Kryterium wyłączenia z leczenia okrelizumabem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:

- 1) nietolerancja okrelizumabu,
- 2) czynne zakażenie do momentu jego ustąpienia,
- 3) stan ciężkiego osłabienia odporności,
- 4) nowotwór złośliwy ,
- 5) ciąża, chyba, że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu,
- 6) brak skuteczności leczenia,
- 7) przejście w postać wtórnie postępującą.

15. Określenie czasu leczenia w programie

a) Postać rzutowo-remisyjna

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdych pełnych 12 miesiącach terapii. Za brak skuteczności leczenia okrelizumabem uzasadniający zmianę lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji:

- 1) liczba i ciężkość rzutów:
 - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub

<p>- 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 pkt.),</p> <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none">a. co najmniej jedna nowa zmiana Gd (+),b. co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2. <p>b) Postać pierwotnie-postępująca</p> <p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnych 12 miesiącach terapii. Za brak skuteczności leczenia okrelizumabem uzasadniający zmianę lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednego z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none">1) wystąpienie nieskuteczność leczenia definiowana jako pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 pkt w ciągu 12 miesięcy lub2) EDSS powyżej 8; <p>16. Kryteria kwalifikacji do leczenia kladrybiną w tabletkach w ramach programu</p> <p>Do leczenia substancją czynną kladrybiną w tabletkach kwalifikowani są pacjenci spełniający następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none">1.1. Wiek od 18 roku życia;1.2. Rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) – oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda i spełnianie kryteriów określonych w pkt. 1.3. lub 1.4 oraz 1.5.1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na leczenie interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub		
--	--	--

octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:

1) liczba i ciężkość rzutów:

a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub

b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);

2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:

a) więcej niż 1 nowa zmiana T1 Gd(+)

b) więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2

1.4. Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:

1) liczba i ciężkość rzutów:

- co najmniej dwa rzuty wymagające terapii sterydami, powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)

2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:

c) więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub

d) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);

1.5. Liczba limfocytów musi:

- a) być prawidłowa przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w roku 1,
- b) wynosić co najmniej 800 komórek/mm³ przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w roku 2.

W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać kladrybiny w tabletkach.

Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni kladrybiną w ramach innego sposobu finansowania terapii przed dniem 1 listopada 2019 r., o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniają kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.

17. Przeciwwskazania do stosowania kladrybiny w tabletkach

- 1) ciąża i karmienie piersią;
- 2) nadwrażliwość na kladrybinę lub substancje pomocnicze;
- 3) zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- 4) przewlekłe zakażenie w fazie aktywnej (gruźlica, zapalenie wątroby);
- 5) obecne leczenie lekami immunosupresyjnymi lub mielosupresyjnymi;
- 6) aktywna złośliwa choroba nowotworowa;
- 7) umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min);

8) inne - zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

18. Kryteria wyłączenia

- 1) nadwrażliwość na kladrybinę lub substancje pomocnicze;
- 2) rezygnacja pacjenta;
- 3) jeśli odnowa limfocytów przed podaniem cyklu leczenia w roku 2 trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać kladrybiny w tabletkach;
- 4) ciąża i karmienie piersią;
- 5) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 6) przejście w postać wtórnie postępującą;

19. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie kladrybiną w tabletkach prowadzone jest w dwóch cyklach, podawanych na początku dwóch kolejnych lat: każdy kwalifikujący się pacjent otrzymuje 2 cykle leczenia kladrybiną w tabletkach – pierwszy cykl w pierwszym roku i drugi cykl w drugim roku leczenia. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4.

W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli

taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać kładrybiny w tabletkach.		
--	--	--

LECZENIE UMIARKOWANEJ I CIĘŻKIEJ POSTACI ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>A. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1. Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1) pacjenci w wieku:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) 18 lat i powyżej albo</p> <p style="margin-left: 20px;">b) 6 lat i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii etanerceptem;</p> <p>2) pacjenci:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) z ciężką postacią łuszczycy plackowatej albo</p> <p style="margin-left: 20px;">b) z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem,</p>	<p>A. Dawkowanie:</p> <p>1. Dorośli:</p> <p>Infliksymab: Dawkę 5 mg/kg masy ciała należy podawać w infuzji dożylniej w tygodniach 0,2,6, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>Adalimumab: Dawka początkowa adalimumabu u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnym, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnym co drugi tydzień.</p> <p>Etanercept: Dawkę 25 mg podawać dwa razy w tygodniu podskórnym lub 50 mg raz w tygodniu. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.</p> <p>Sekukinumab: Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4, a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.</p>	<p>A. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. odczyn Biernackiego OB, 4. aminotransferaza asparaginianowa AspAT; 5. aminotransferaza alaninowa AlAT; 6. kreatynina i mocznik w surowicy; 7. próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 8. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 9. EKG z opisem (w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 18 lat – do decyzji lekarza prowadzącego); 10. obecność antygenu HBS; 11. przeciwciała anti-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku należy oznaczyć PCR HCV metodą ilościową); 12. przeciwciała anti-HIV; 13. przeciwciała przeciwko Borrelia burgdorferi; 14. USG jamy brzusznej; 15. ASO; 16. przeciwciała ANA; 17. VDRL; 18. konsultacje lekarskie w kierunku ognisk sięgających (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna);

<p>-którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;</p> <p>3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczykowego ze wskaźnikami:</p> <ol style="list-style-type: none"> PASI większym niż 18 – w przypadku kwalifikacji do terapii sekukinumabem, iksekizumabem lub ustekinumabem, albo PASI większym niż 10 – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem oraz DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz BSA większym niż 10; <p>4) pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych, a w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – co najmniej jednej metody klasycznej terapii ogólnej:</p> <ol style="list-style-type: none"> leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień (w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – w dawce od 15 mg/m²/tydzień do co najmniej 15 mg/tydzień), oceniane po trzech miesiącach, leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach, leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach, leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia) <p>- lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej,</p> <p>- lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie.</p>	<p>Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.</p> <p>Ustekinumab: Dawkę początkową 45 mg podać podskórną, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni. U pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.</p> <p>Iksekizumab: zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.</p> <p>2. Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat:</p> <p>Etanercept: Dawkę 0,8 mg/kg m.c. do maksymalnej dawki 50 mg podawać raz w tygodniu.</p>	<p>19. wykluczenie ciąży;</p> <p>20. wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczyką (w celu dołączenia zdjęć-plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego);</p> <p>21. CRP.</p> <p>B. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1. Monitorowanie terapii infliksymabem - po 6 tygodniach (+/-7dni) oraz po 14 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania infliksymabu, a następnie co 16 tygodni (+/-7dni) należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi z rozmazem, 2) odczyn Biernackiego OB, 3) CRP, 4) aminotransferazę alaninową AlAT, 5) aminotransferazę asparaginową AspAT, 6) stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy, 7) poziom bilirubiny, 8) ocenę nasilenia zmian łuszczykowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 14, 46, 94 tygodniu od podania pierwszej dawki infliksymabu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano w 14 tygodniu terapii adekwatną odpowiedź na leczenie. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej; 9) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;
---	--	---

<p>3. Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni etanerceptem, infliksymabem, sekukinumabem lub iksekizumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.</p> <p>4. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 15 tygodni od podania ostatniej dawki ustekinumabu albo 2) 10 tygodni od podania ostatniej dawki iksekizumabu albo 3) 20 tygodni od podania ostatniej dawki sekukinumabu albo 4) 5 miesięcy od podania ostatniej dawki adalimumabu, albo 5) 6 miesięcy od podania ostatniej dawki etanerceptu lub infliksymabu. <p>B. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ciąża lub laktacja; 2. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku; 3. czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (z wyjątkiem infekcji <i>Propionibacterium acnes</i> oraz nawrotowej opryszczki); W przypadku utajonego zakażenia <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dopuszczalne jest rozpoczęcie leczenia sekukinumabem lub iksekizumabem pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki przeciwgruźliczej zgodnie z aktualnymi standardami. 4. toczeń rumieniowaty układowy; nie dotyczy kwalifikacji do terapii sekukinumabem lub iksekizumabem 5. choroba demielinizacyjna; nie dotyczy kwalifikacji do leczenia sekukinumabem lub iksekizumabem 		<ol style="list-style-type: none"> 2. Monitorowanie terapii sekukinumabem albo ustekinumabem albo adalimumabem - po 4 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni), należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi z rozmazem, 2) odczyn Biernackiego OB, 3) CRP, 4) aminotransferazę alaninową AlAT, 5) aminotransferazę asparaginową AspAT, 6) stężenie kreatyniny w surowicy, 7) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 28 tygodniu od podania pierwszej dawki ustekinumabu albo w 16 i 28 tygodniu od podania pierwszej dawki adalimumabu albo sekukinumabu a następnie w 40 tygodniu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie ustekinumabem w 28, a następnie 40 tygodniu albo adalimumabem lub sekukinumabem w 16, a następnie 28 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, 8) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych; 3. Monitorowanie terapii etanerceptem - po 4 tygodniach (+/-7dni) oraz po 12 tygodniach (+/-7dni) od
---	--	--

<p>6. ciężka niewydolności układu krążenia (NYHA III i NYHA IV); nie dotyczy kwalifikacji do leczenia sekukinumabem lub iksekizumabem</p> <p>7. czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry);</p> <p>8. pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna.</p> <p>C. Kryteria i warunki zmiany terapii:</p> <p>1. u pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź;</p> <p>2. zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;</p> <p>3. zamiana terapii możliwa jest tylko w następujących przypadkach:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub 2) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub 3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego. <p>4. W ramach programu lekowego nie jest możliwa zmiana terapii jeżeli podczas kwalifikacji pacjent nie spełnił kryterium wartości PASI powyżej 10 lub 18.</p> <p>5. W ramach leczenia łuszczycy plackowatej nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa.</p> <p>D. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <p>1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy:</p>		<p>pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni) należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi z rozmazem, 2) odczyn Biernackiego OB, 3) CRP, 4) aminotransferazę alaninową AlAT, 5) aminotransferazę asparaginową AspAT, 6) stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy, 7) poziom bilirubiny, 8) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI (ew. CDLQI) i BSA. Ponadto, w 12 i 24 tygodniu od podania pierwszej dawki etanerceptu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano w 12 tygodniu terapii adekwatną odpowiedź na leczenie. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej; 9) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych; <p>4. Monitorowanie terapii iksekizumabem - po 4 oraz 16 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni), należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi z rozmazem, 2) CRP, 3) aminotransferazę alaninową AlAT, 4) aminotransferazę asparaginową AspAT, 5) stężenie kreatyniny w surowicy, 6) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 16 tygodniu od podania
--	--	--

<p>zmniejszenia wartości PASI o 75% albo niezyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym niezyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów lub</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy: <ol style="list-style-type: none"> a) PASI większy niż 10 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był mniejszy niż 18 albo PASI większy niż 18 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był większy niż 18 oraz b) BSA większy niż 10, oraz c) DLQI (ew. CDLQI) większy niż 10, lub 3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak: <ol style="list-style-type: none"> a) reakcja alergiczna na lek; b) zakażenie o ciężkim przebiegu; c) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby; d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; e) stwierdzenie choroby nowotworowej; f) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia; g) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie. <p>E. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż do 96 tygodni. 2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 96 tygodni 		<p>pierwszej dawki iksekizumabu do dokumentacji dołączyć zdjęcia- pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź w 16 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej,</p> <ol style="list-style-type: none"> 7) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych; <ol style="list-style-type: none"> 5. co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG oraz RTG klatki piersiowej lub test Quantiferon; 6. w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-HCV należy co 12 tygodni wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową. <p>C. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	--

-przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie:

- 1) po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ustekinumabu albo
- 2) po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu lub sekukinumabu, albo
- 3) po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki etanerceptu, albo
- 4) po 14 tygodniach od podania pierwszej dawki infliksymabu, albo
- 5) po 16 tygodniach od podania pierwszej dawki iksekizumabu.

Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

F. Kryteria ponownego włączenia do programu:

1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (ew. CDLQI) oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.

<p>2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu. <p>Ponownej kwalifikacji do programu dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p>		
--	--	--

LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZAJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria włączenia</p> <p>Do leczenia infliksymabem mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku 6 lat i powyżej, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6 - MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥ 65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku < 18 r.ż.), lub 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6 - MP) lub azatiopryną (AZA). <p>Do leczenia wedolizumabem mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną 	<p>Dawkowanie infliksimabu/wedolizumabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ilość krwinek białych; 2) liczba krwinek czerwonych; 3) poziom hemoglobiny; 4) płytki krwi; 5) odczyn Biernackiego; 6) aminotransferaza alaninowa; 7) aminotransferaza asparaginianowa; 8) poziom kreatyniny w surowicy; 9) białko C - reaktywne; 10) badanie ogólne moczu; 11) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 12) antygen HBs; 13) przeciwciała anty HCV; 14) antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo); 15) stężenie elektrolitów w surowicy; 16) hematokryt; 17) RTG klatki piersiowej; 18) EKG z opisem; 19) badanie endoskopowe; 20) posiew kału w kierunku bakterii i grzybów; 21) badanie kału na toksynę Clostridium difficile.

- (6 - MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.), lub
- 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
 - 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6 - MP) lub azatiopryną (AZA).

Dopuszcza się zamianę leków infliksymab/wedolizumab w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4.

Nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.

Steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon.

Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.

Oporność na leczenie immunosupresyjne (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).

2. Monitorowanie leczenia

2.1. Monitorowanie leczenia infliksymabem

W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:

- 1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu od podania pierwszej dawki w częściowej skali Mayo lub skali PUCAI,
- 2) ocena stopnia aktywności choroby między 6 a 14 tygodniem od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo lub w skali PUCAI
- 3) morfologia krwi obwodowej,
- 4) CRP.

W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, ALAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii albo ocenę w skali PUCAI przynajmniej co 8 tygodni.

2.2. Monitorowanie leczenia wedolizumabem

W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:

- 1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu w częściowej skali Mayo,
- 2) ocena efektywności terapii indukcyjnej w 14 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo,
- 3) morfologia z krwi obwodowej z rozmazem,
- 4) CRP.

Leczenie cyklosporyną jest niewskazane w przypadku wystąpienia:

- 1) ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia azatiopryną (AZA) lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub
- 2) hypomagnezemi, lub
- 3) potencjalnych interakcji lekowych, lub
- 4) hiperkaliemii, lub
- 5) hyperurikemii, lub
- 6) u pacjentów w wieku powyżej 80 roku życia.

Przeciwwskazania do zastosowania terapii cyklosporyną zgodne z CHPL:

- 1) zaburzenia czynności nerek,
- 2) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- 3) trudne do opanowania zakażenia,
- 4) nowotwory złośliwe.

W przypadku kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest wyrażenie zgody na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu.

Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksimabem/wedolizumabem, a ich dotychczasowe leczenie infliksimabem/wedolizumabem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że:

- 1) przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,
- 2) łączny czas terapii infliksimabem/wedolizumabem nie jest dłuższy od łącznego czasu terapii indukcyjnej i podtrzymującej określonego poniżej,

W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, ALAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 8 tygodni.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

- 3) nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie,
- 4) nie zachodzą okoliczności o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia gdy kończy się udział pacjenta w programie.

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie

- 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;
- 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne;
- 3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego;
- 4) niestabilna choroba wieńcowa;
- 5) przewlekła niewydolność oddechowa;
- 6) przewlekła niewydolność nerek;
- 7) przewlekła niewydolność wątroby;
- 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;
- 9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby;
- 10) ciąża lub kamicie piersią;
- 11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu;
- 12) powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia operacyjnego).

3. Określenie czasu leczenia w programie

- 1) terapia indukcyjna – infuzja infliksymabu/wedolizumabu w 0,2,6 tygodniu;
- 2) leczenie podtrzymujące infliksymabem/wedolizumabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12

miesiący w przypadku infliksymabu oraz 54 tygodni w przypadku wedolizumabu, od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Odpowiedź definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI;

4. Zakończenie leczenia następuje w przypadku

- 1) stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI lub
- 2) wystąpienia działań niepożądanych leczenia, lub
- 3) wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.

LECZENIE SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ PO UDARZE MÓZGU Z UŻYCIEM TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) w wieku ≥ 18 roku życia, b) po przebytych niedokrwiennym lub krwotocznym udarze mózgu w okresie co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do programu, udokumentowanym wypisem ze szpitala, c) z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny górnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w przynajmniej jednej grupie mięśniowej; <p>2) do programu nie kwalifikuje się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) nasilone zaburzenia połykania lub zaburzenia oddechowe, b) ciąża, c) miastenia i zespół miasteniczny - na podstawie badania neurologicznego (wykonanie dodatkowych badań jedynie w uzasadnionych przypadkach), d) objawy uogólnionego zakażenia, e) obecność stanu zapalnego w obrębie planowanego miejsca podania, 	<p>Dawkowanie:</p> <p>1. Botulinum A toxin ā 500 j. i Botulinum A toxin a 300j. (Dysport)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) maksymalna dawka jednorazowa wynosi 1100 j.; 2) lek podaje się wielopunktowo (z wyjątkiem małych mięśni) w zakresach dawek przedstawionych poniżej oraz zgodnie z doświadczeniem klinicznym podającego: <ol style="list-style-type: none"> a) mięsień zginacz palców głęboki: 100-200 j., b) mięsień zginacz palców powierzchowny: 100-200 j., c) mięsień zginacz nadgarstka łokciowy: 100-200 j., d) mięsień zginacz nadgarstka promieniowy: 100-200 j., e) mięsień przywodziciel kciuka: 25-50 j., f) mięsień zginacz kciuka: 100-200 j., g) mięsień dwugłowy ramienia: 200-400 j.; 3) częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta - maksymalnie 3 razy w okresie roku, nie częściej niż co 12 tygodni. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie neurologiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) ocena spastyczności w skali Ashworth, b) test oceniający stopień osłabienia siły mięśni kończyny górnej według skali Medical Research Council (MRC) (0-5 w poszczególnych grupach mięśniowych), c) ocena funkcji poznawczych według skali MMSE, z wyłączeniem chorych z aleksją lub agrafią lub afazją, d) opisowa ocena czynności możliwych do wykonania kończyną ze spastycznością; 2) u pacjentów przyjmujących leki antykoagulacyjne – acenokumarol lub warfarynę, wykonuje się badanie INR (dopuszczalna wartość INR w dniu podania nie więcej niż 2,5); 3) ocena stanu ruchowego; <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>Podczas wizyt kontrolnych, o których mowa w pkt. 3 w kolumnie „Świadczeniobiorcy”, przed podaniem pacjentowi kolejnej dawki leku wykonuje się:</p>

<p>f) utrwalone przykurcze w tkankach miękkich i stawach,</p> <p>g) ośpienie średniego lub głębokiego stopnia (wynik w skali Mini-Mental State Examination równy lub mniejszy niż 18 punktów), z wyjątkiem pacjentów z aleksją lub agrafią lub afazją;</p> <p>3) kwalifikacja pacjenta do programu następuje kiedy pacjent ma wyznaczony termin rozpoczęcia rehabilitacji medycznej potwierdzony przez podmiot udzielający świadczeń rehabilitacyjnych;</p> <p>4) podanie leku musi nastąpić nie wcześniej niż 3 tygodnie przed rozpoczęciem rehabilitacji medycznej.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie: Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący leczenie pacjenta, jednak maksymalny czas leczenia w ramach programu nie może być dłuższy niż dwa lata. W przypadku wystąpienia u pacjenta przynajmniej jednego z kryteriów wyłączenia z programu, pacjent zostaje wyłączony z programu bez zbędnej zwłoki.</p> <p>3. Podawanie leku w ramach programu</p> <p>1) leczenie w programie obejmuje maksymalnie do 6 podań leku w okresie do 2 lat;</p> <p>2) o liczbie podań, jaką otrzyma pacjent, decyduje lekarz prowadzący. Liczba podań leku zależy od uzyskania przez pacjenta dobrej odpowiedzi na leczenie, która będzie weryfikowana podczas wizyt kontrolnych:</p> <p>a) pierwsza wizyta kontrolna po 4 tygodniach (± 1 tydzień) od podania pierwszej dawki leku,</p> <p>b) kolejna wizyta kontrolna bezpośrednio przed oczekiwanym kolejnym podaniem leku - po 12</p>	<p>W wyjątkowo trudnych przypadkach możliwe jest podawanie leku pod kontrolą elektromiografii (EMG), stymulacji elektrycznej mięśnia lub ultrasonografii.</p> <p>2. Botulinum A toxin ā 100 j. (Botox)</p> <p>1) maksymalna dawka jednorazowa wynosi 360 j.;</p> <p>2) lek podaje się w 1 do 2 miejsc w zakresach dawek przedstawionych poniżej oraz zgodnie z doświadczeniem klinicznym podającego:</p> <p>a) mięsień zginacz palców głęboki: 15-50 j.,</p> <p>b) mięsień zginacz palców powierzchowny: 15-50 j.,</p> <p>c) mięsień zginacz nadgarstka promieniowy: 15-60 j.,</p> <p>d) mięsień zginacz nadgarstka łokciowy: 10-50 j.,</p> <p>e) mięsień przywodziciel kciuka: 20 j.,</p> <p>f) mięsień zginacz kciuka: 20 j.,</p> <p>g) mięsień dwugłowy ramienia: 50-100 j.;</p> <p>3) częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta – maksymalnie 3 razy w okresie roku, nie częściej niż co 12 tygodni.</p> <p>W wyjątkowo trudnych przypadkach możliwe jest podawanie leku pod kontrolą elektromiografii (EMG), stymulacji elektrycznej mięśnia lub ultrasonografii.</p>	<p>1) ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie mierzoną w MAS (poprawa o ≥ 1 pkt), która stanowi kryterium podania kolejnych dawek leku;</p> <p>2) ocenę efektu podania leku według lekarza i według pacjenta oceniana za pomocą skali CGI – I (Clinical Global Impression – Improvement Scale);</p> <p>3) ocenę stanu ruchowego spastycznej kończyny;</p> <p>4) ocenę spastyczności w skali Ashworth;</p> <p>5) test oceniający stopień osłabienia siły mięśni kończyny górnej według skali Medical Research Council (MRC) (0-5 w poszczególnych grupach mięśniowych);</p> <p>6) opisową ocenę czynności możliwych do wykonania kończyną ze spastycznością;</p> <p>7) w dokumentacji medycznej pacjenta zamieszcza się informację o rodzaju i formie prowadzonej u pacjenta rehabilitacji.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
--	--	--

tygodniach (± 1 tydzień) od podania poprzedniej dawki leku.

4. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny lub którykolwiek ze składników leku;
- 2) utrwalony przykurcz kończyny górnej lub zanik mięśni w porażonej kończynie;
- 3) potwierdzenie miastonii lub zespołu miastenicznego;
- 4) objawy uogólnionego zakażenia;
- 5) ciężkie zaburzenia połykania i oddychania;
- 6) ciąża lub karmienie piersią;
- 7) wystąpienie stanu zapalnego w okolicy miejsca podania;
- 8) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze stosowanie leku;
- 9) wszczepienie pompy baklofenowej;
- 10) przyjmowanie leków hamujących transmisję nerwowo-mięśniową (np. aminoglikozydy);
- 11) powstanie oporności na lek;
- 12) brak rehabilitacji pacjenta w okresie między kolejnymi podaniami leku (co najmniej dwukrotnie w ciągu każdych 12 miesięcy leczenia);
- 13) brak odpowiedzi na leczenie w dwóch kolejnych sesjach podania leku.

Pacjenta uznaje się za odpowiadającego na leczenie, gdy po podaniu dwóch dawek leku doszło u niego do spadku napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali Ashwortha/MAS względem wartości wyjściowych, w co najmniej jednej leczonej grupie mięśni objętej spastycznością umiarkowaną lub ciężką. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie umożliwia podanie pacjentowi dwóch kolejnych dawek leku.

LECZENIE CHOROBY GAUCHER'A TYPU I

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Świadczeniobiorców do leczenia kwalifikuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia welaglucerażą alfa: Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy ze stwierdzonym brakiem lub znacznym niedoborem aktywności enzymu β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzonym badaniem molekularnym. Refundowane jest leczenie świadczeniobiorców z typem I choroby. Nie jest refundowane leczenie świadczeniobiorców z asymptomatyczną (bezobjawową) postacią choroby Gaucher'a.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie w przypadku leczenia welaglucerażą alfa Przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	<p>1. Dawkowanie welagluceraży alfa: Zalecana dawka leku wynosi 60 jednostek/kg i jest podawana co 14 \pm 3 dni. Dawka leku może być zmodyfikowana od 15 do 60 jednostek/kg podawane co 14 \pm 3 dni indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o osiągnięte i utrzymane cele terapeutyczne. Maksymalna dawka leku wynosi 60 jednostek/kg podawana co 14 \pm 3 dni. Świadczeniobiorcy aktualnie leczeni w związku z chorobą Gaucher'a typu I za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej z zastosowaniem imigluceraży, mogą przejść na terapię welaglucerażą alfa stosując taką samą dawkę i taką samą częstość dawkowania.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia welaglucerażą alfa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym; 2) Ocena miana przeciwciał przeciwko welaglucerażie alfa (nie jest badaniem obligatoryjnym); 3) Morfologia krwi pełna, z rozmazem; 4) Układ krzepnięcia; 5) Próby wątrobowe: ALAT, AspAT, bilirubina; 6) Stężenie fosfatazy alkalicznej; 7) Stężenie witamin B₁₂, E, D; 8) Stężenie cholesterolu; 9) Chitotriozydaza; 10) USG jamy brzusznej, z oceną wielkości (z podaniem wymiarów) wątroby i śledziony; 11) EKG; 12) RTG płuc; 13) Pomiary antropometryczne; 14) Badanie densytometryczne kości (DXA) lub MRI kości długich; 15) Ocena jakości życia SF 36; 16) Konsultacja ortopedyczna; 17) Konsultacja kardiologiczna. <p>2. Monitorowanie leczenia welaglucerażą alfa</p> <p>2.1. Raz na 180 dni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ocena miana przeciwciał przeciwko welaglucerażie alfa (nie jest badaniem obligatoryjnym; decyzja o konieczności wykonania badania podejmowana jest przez Zespół

3. Kryteria wyłączenia w przypadku leczenia welaglucerazą alfa:

- 1) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na welaglucerażę alfa;
- 2) Znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo podjętego leczenia;
- 3) Pacjenci z asymptomatyczną (bezobjawową) postacią choroby Gaucher'a;
- 4) Pacjenci z typem II i III choroby;
- 5) Dzieci poniżej 2 roku życia;
- 6) Brak współpracy pacjenta przy realizacji programu.

Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych);

- 2) Morfologia krwi pełna, z rozmazem;
- 3) Układ krzepnięcia.

Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie świadczeniobiorców z chorobą Gaucher'a.

2.2. Co 365 dni

- 1) Chitotriozydaza;
- 2) USG jamy brzusznej, z oceną wielkości (z podaniem wymiarów) wątroby i śledziony;
- 3) EKG;
- 4) RTG płuc;
- 5) Pomiary antropometryczne (u dzieci do zakończenia fazy wzrostu);
- 6) Badanie densytometryczne kości (DXA) lub MRI kości długich;
- 7) Ocena jakości życia SF 36 (opcjonalnie);
- 8) Konsultacja ortopedyczna (opcjonalnie);
- 9) Konsultacja kardiologiczna (opcjonalnie).

3. Monitorowanie programu

- 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE PIERWOTNYCH NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI (PNO) U PACJENTÓW DOROSŁYCH

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie pierwotnego niedoboru odporności wymagającego (zgodnie z obowiązującymi kryteriami) terapii substytucyjnej z wykorzystaniem preparatów immunoglobulin (Ig), potwierdzone przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej; 2) wykluczenie innych przyczyn zaburzeń odporności; 3) stężenie IgG poniżej dolnej granicy normy dla wieku (z wyjątkiem D80.3 i D80.6); 4) wiek \geq 18 lat. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach programu lekowego lub w ramach jednorodnych grup pacjentów (JGP)</p> <p>Do programu włączani są również pacjenci, którzy uprzednio byli leczeni przetoczeniami immunoglobulin w ramach innego programu lekowego lub w ramach JGP, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii substytucyjnej</p>	<p>1. Substancja czynna: immunoglobulina ludzka normalna (Ig)</p> <p>2. Sposób podania: dożylnie (IVIg) lub podskórnie (SCIg)</p> <p>3. Dawkowanie:</p> <p>Dawkowanie, sposób podania i wybór preparatu powinny być ustalone indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od odpowiedzi na terapię, w aspekcie osiągnięcia odpowiednich parametrów laboratoryjnych oraz zadowalającego stanu klinicznego.</p> <p>IVIg (podanie dożylnie) - dawka początkowa od 0,4 do 0,8 g/kg m.c. co 2-4 tygodnie, a następnie co najmniej 0,2 g/kg m.c. co 3-6 tygodni.</p> <p>SCIg (podanie podskórne) - dawka początkowa od 0,1 do 0,15 g/kg m.c. w ciągu jednego tygodnia, a następnie dawki podtrzymujące w regularnych odstępach czasu tak, aby osiągnąć skumulowaną miesięczną dawkę rzędu co najmniej 0,2 g/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie powinno prowadzić do osiągnięcia poziomu IgG w wysokości co najmniej 5,0 g/l (mierzonego w surowicy przed kolejnym podaniem - w przypadku IVIg lub podczas wizyt</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) poziom IgG, IgA, IgM, IgE w surowicy krwi, ew. podklas IgG, w zależności od wskazań klinicznych; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) poziom glukozy w surowicy krwi; 4) oznaczenie w żyłnej krwi obwodowej liczebności subpopulacji oraz ocena funkcji limfocytów, w zależności od wskazań klinicznych; 5) ocena funkcji wątroby: poziom aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP); 6) ocena funkcji nerek: ogólne badanie moczu, poziom kreatyniny w surowicy, ocena GFR; 7) poziom białka C-reaktywnego (CRP); 8) poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 9) ocena wzrostu, masy ciała oraz ciśnienia tętniczego krwi; 10) USG, RTG, TK lub MRI (w zależności od wskazań klinicznych): klatki piersiowej, zatok obocznych nosa

<p>z wykorzystaniem Ig spełniali kryteria włączenia do programu.</p> <p>Jeżeli nie można ocenić, czy w chwili rozpoczęcia terapii substytucyjnej pacjenci spełniali kryteria włączenia do programu, to leczenie można kontynuować w ramach programu lekowego, pod warunkiem, że przeprowadzone badania lub ocena kliniczna pozwolą na potwierdzenie, że chory spełnia kryteria włączenia do programu.</p> <p>3. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) terapia substytucyjna Ig pacjentów zakwalifikowanych do programu jest prowadzona do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; 2) możliwa jest, wynosząca do 6 miesięcy przerwa dotycząca substytucji Ig, niewymagająca ponownej kwalifikacji pacjenta do udziału w programie lekowym. Decyzje odnośnie długości przerwy podejmuje specjalista immunologii klinicznej, na podstawie stanu klinicznego pacjenta oraz wybranych parametrów laboratoryjnych oznaczanych w trakcie monitorowania leczenia; 3) weryfikacja wskazań do dalszej terapii substytucyjnej za pomocą Ig u danego pacjenta jest przeprowadzana raz w roku przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej. <p>4. Kryteria wyłączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie powikłań, stanowiących 	<p>kontrolnych - w przypadku SCIg).</p> <p>Podanie podskórne może mieć miejsce w warunkach domowych. W takiej sytuacji musi zostać rozpoczęte w warunkach szpitalnych, według następującego schematu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjent odbywa minimum dwie wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku; przed każdą wizytą określany jest poziom IgG. 2) wizyty mają na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania SCIg -samodzielnego lub przez opiekuna prawnego 3) pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie sposobu używania sprzętu do podawania leku, techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia, 4) pacjent otrzymuje preparaty SCIg (wraz z niezbędnym sprzętem medycznym umożliwiającym podanie preparatu i środkami zabezpieczającymi jałowość procedury) w ośrodku prowadzącym terapię PNO danego pacjenta, 5) preparat do podawania podskórnego może być wydany dla celów terapii domowej na okres substytucji nie przekraczający 3 miesięcy. 	<p>lub czołowych, jamy brzusznej;</p> <ol style="list-style-type: none"> 11) badania wirusologiczne: HBs-antygen oraz diagnostyka HCV i HIV metodą PCR; 12) badanie wirusologiczne EBV metodą PCR w zależności od wskazania klinicznego. <p>W przypadku pacjentów nowo zakwalifikowanych do programu lekowego, lecz otrzymujących uprzednio terapię substytucyjną Ig, należy przeprowadzić badania diagnostyczne zgodnie z harmonogramem monitorowania w trakcie programu lekowego.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) poziom IgG (ew. podklas IgG, w zależności od wskazań klinicznych) w surowicy krwi, mierzony przed kolejnym podaniem IV Ig lub wizytą kontrolną lub wydaniem kolejnej dawki preparatu (w przypadku SCIg), co 1-6 miesięcy oraz po przerwie w terapii substytucyjnej; 2) liczebność subpopulacji limfocytów w żyłnej krwi obwodowej - w zależności od wskazań klinicznych; 3) morfologia krwi z rozmazem, co 3-6 miesięcy; 4) poziom glukozy we krwi, co 3-6 miesięcy; 5) ocena funkcji wątroby: poziomy AlAT, AspAT, ALP oraz GGTP, co 3-6 miesięcy; 6) ocena funkcji nerek: ogólne badanie moczu, poziom kreatyniny, GFR, co 3-6 miesięcy; 7) poziom CRP, co 3-6 miesięcy; 8) poziom LDH, co 3-6 miesięcy; 9) masa ciała na każdej wizycie; 10) ciśnienie krwi na każdej wizycie; 11) USG, RTG, TK lub MRI: klatki piersiowej, zatok
---	---	--

<p>bezwzględne przeciwwskazanie do substytucyjnego leczenia Ig, stwierdzone przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej lub</p> <p>2) negatywna weryfikacja wskazań do dalszej terapii substytucyjnej za pomocą Ig u danego pacjenta przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej lub</p> <p>3) brak zgody pacjenta lub jego opiekuna prawnego na kontynuację udziału w programie lekowym.</p>		<p>obocznych nosa lub czołowych, jamy brzusznej (rodzaj badania i częstość wykonywania zależą od wskazań klinicznych);</p> <p>12) badania wirusologiczne: HBs-antygen oraz diagnostyka HCV lub HIV metodą PCR, w zależności od wskazań klinicznych</p> <p>13) badanie wirusologiczne EBV metoda PCR w zależności od wskazania klinicznego.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
---	--	---

LECZENIE HORMONEM WZROSTU NISKOROSŁYCH DZIECI URODZONYCH JAKO ZBYT MAŁE W PORÓWNANIU DO CZASU TRWANIA CIĄŻY (SGA LUB IUGR)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Do programu kwalifikuje Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) urodzeniowa masa lub długość ciała poniżej -2 SD dla wieku ciążowego i płci dziecka wg. norm populacyjnych; 2) wiek > 4 lat; 3) niskorosłość, tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku, na siatkach centylowych dla populacji dzieci polskich; 4) upośledzone tempo wzrastania, tj. poniżej -1 SD w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci polskich (wymagany jest co najmniej 6-miesięczny okres obserwacji); 5) wiek kostny poniżej 14 lat dla dziewczynki i poniżej 16 lat dla chłopca, oceniany metodą Greulich'a-Pyle; 6) wykluczenie innych, aniżeli SGA lub IUGR, przyczyn niskorosłości; 7) stężenie hormonu wzrostu ≥ 10 nq/ml stwierdzone na podstawie 2 spośród 4 testów stymulacji sekrecji tego hormonu lub na podstawie testu nocnego wyrzutu hormonu wzrostu (co najmniej 5 pomiarów stężeń hormonu wzrostu); 8) brak przeciwwskazań do terapii hormonem wzrostu stwierdzonych na podstawie wyników TK z kontrastem lub MRI okolicy podwzgórzowo- przysadkowej. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Somatotropina podawana codziennie wieczorem w dawce: 0,48–1,29 IU/kg/tydz. (0,16–0,43 mg/kg/tydz.), optymalnie ok. 0,75 IU/kg/tydz. (0,25 mg/kg/tydz.).</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia IGF-1; 2) pomiar stężenia IGFBP3; 3) ocena rozwoju somatycznego, w tym pomiary wysokości i masy ciała oraz obwodu głowy i klatki piersiowej; 4) pomiar stężenia glukozy we krwi i odsetka glikowanej hemoglobiny (HbA_{1c}); 5) test obciążenia glukozą, z oceną glikemii i insulinemii; 6) pomiar stężeń triglicerydów; 7) pomiar stężeń całkowitego cholesterolu; 8) pomiar frakcji HDL cholesterolu; 9) pomiar frakcji LDL cholesterolu; 10) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 11) badanie dna oka; 12) pomiar stężenia TSH; 13) pomiar stężenia fT₄; 14) pomiar stężenia fT₃; 15) RTG śródreźcza ręki dominującej, z przynasadami kości przedramienia, do oceny wieku kostnego, 16) jonogram surowicy krwi (co najmniej pomiar stężenia Na i Ca); 17) morfologia krwi z rozmazem; 18) u świadczeniobiorców powyżej 7 roku życia

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

2.1 W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych kryteriów, po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu, należy wstrzymać podawanie hormonu wzrostu:

- 1) objawy pseudo-tumor cerebri;
- 2) podejrzenie złuszczenia głowy kości udowej;
- 3) podwyższone stężenie IGF-1 w odniesieniu do wieku i płci.

O wznowieniu leczenia decyduje Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu na podstawie wykonanych badań.

3. Kryteria wyłączenia

- 1) złuszczenie głowy kości udowej;
- 2) pseudo-tumor cerebri;
- 3) cukrzyca;
- 4) ujawnienie lub wznowa choroby rozrostowej;
- 5) brak zgody świadczeniobiorcy na kontynuację leczenia lub brak współpracy świadczeniobiorcy;
- 6) niezadowalający efekt leczenia definiowany jako przyrost wysokości ciała świadczeniobiorcy leczonego hormonem wzrostu poniżej 2 cm/rok;
- 7) osiągnięcie wieku kostnego powyżej 14 lat przez dziewczynkę i powyżej 16 lat przez chłopca;
- 8) znacznie nasilone zaburzenia proporcji budowy ciała;
- 9) duże wrodzone wady rozwojowe, upośledzające podstawowe funkcje życiowe;
- 10) aberracje chromosomowe związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób rozrostowych;
- 11) podwyższone stężenie IGF-1 w odniesieniu do wieku i płci

konsultacja psychologa z oceną rozwoju intelektualnego;

- 19) u świadczeniobiorców poniżej 7 roku życia konsultacja psychologa z oceną rozwoju psychoruchowego;
- 20) 2 testy spośród 4 testów stymulujących sekrecję hormonu wzrostu:
 - a) test z insuliną,
 - b) test z klonidyną,
 - c) test z glukagonem,
 - d) test z levodopą;
- 21) obrazowanie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (TK z kontrastem lub MRI);
- 22) w uzasadnionych przypadkach (cechy dysmorfii lub wrodzone wady rozwojowe) konsultacja genetyczna, poszerzona o kariotyp lub badanie molekularne;
- 23) USG jamy brzusznej;
- 24) USG serca;
- 25) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb.

2. Monitorowanie leczenia

2.1 Po 90 dniach jednorazowo od rozpoczęcia terapii

- 1) pomiar stężenia IGF-1;
- 2) pomiar stężenia IGFBP3;
- 3) ocena rozwoju somatycznego, w tym pomiary wysokości i masy ciała oraz obwodu głowy i klatki piersiowej;
- 4) pomiar ciśnienia tętniczego krwi.

2.2 Co 180 dni

- 1) pomiar glikemii na czczo;

<p>stwierdzone przez okres 3 miesięcy po wstrzymaniu terapii hormonem wzrostu.</p>		<ol style="list-style-type: none">2) określenie odsetka glikowanej hemoglobiny HBA_{1c};3) pomiar stężenia IGF-1 (w przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia badanie wykonywane co 90 dni);4) pomiar stężenia TSH;5) pomiar stężenia fT₄;6) pomiar stężenia fT₃;7) jonogram surowicy krwi (co najmniej pomiar stężenia Na i Ca);8) ocena rozwoju somatycznego, w tym pomiary wysokości i masy ciała, oraz obwodu głowy i klatki piersiowej;9) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;10) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb. <p>2.3 Co 365 dni</p> <ol style="list-style-type: none">1) test obciążenia glukozą, z oceną glikemii i insulinemii;2) pomiar stężenia IGFBP3;3) pomiar stężenia triglicerydów;4) pomiar stężenia całkowitego cholesterolu;5) pomiar frakcji LDL cholesterolu;6) pomiar frakcji HDL cholesterolu;7) w przypadku podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi:<ol style="list-style-type: none">a) badanie dna oka,b) 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego metodą Holtera;8) RTG śródreżcza, ręki dominującej, z przynasadami kości przedramienia, do oceny wieku kostnego;9) morfologia krwi z rozmazem;
--	--	---

		<p>10) u świadczeniobiorców poniżej 7 roku życia konsultacja psychologa z oceną rozwoju psychoruchowego;</p> <p>11) u świadczeniobiorców powyżej 7 roku życia konsultacja psychologa z oceną rozwoju intelektualnego;</p> <p>12) w przypadku podejrzenia złuszczenia głowy kości udowej:</p> <ul style="list-style-type: none">a) USG lub RTG stawów biodrowych,b) TK lub MRI stawów biodrowych,c) konsultacja ortopedyczna; <p>13) w zależności od potrzeb:</p> <ul style="list-style-type: none">a) USG jamy brzusznej,b) USG klatki piersiowej,c) konsultacja ortopedyczna,d) konsultacja okulistyczna,e) konsultacja neurologiczna,f) konsultacja hemato-onkologa,g) konsultacja genetyczna,h) konsultacja psychologiczna,i) TK,j) MRI,k) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb. <p>2.4 W przypadku wstrzymania leczenia hormonem wzrostu:</p> <p>1) w przypadku wystąpienia objawów pseudo-tumor cerebri:</p> <ul style="list-style-type: none">a) konsultacja okulistyczna,b) konsultacja neurologiczna,c) jonogram surowicy krwi,d) obrazowanie ośrodkowego układu
--	--	--

		<p>nerwowego TK z kontrastem lub MRI;</p> <ol style="list-style-type: none">2) w przypadku podwyższonego stężenia IGF-1:<ol style="list-style-type: none">a) pomiar stężenia IGF-1 co 90 dni;3) w przypadku podejrzenia złuszczenia głowy kości udowej:<ol style="list-style-type: none">a) USG lub RTG stawów biodrowych,b) TK lub MRI stawów biodrowych,c) konsultacja ortopedyczna. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej świadczeniobiorcy danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

LECZENIE PRZETOCZENIAMI IMMUNOGLOBULIN W CHOROBYCH NEUROLOGICZNYCH

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci, u których przeprowadzono diagnostykę w oparciu o ocenę stanu neurologicznego wg. ustalonych zasad oraz wykluczono inne przyczyny obserwowanych zaburzeń poza wymienionymi poniżej. Do programu kwalifikowani są pacjenci z następującymi rozpoznaniem:</p> <p>1.1. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (CIDP):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona: <ol style="list-style-type: none"> a) badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 4 nerwów, b) badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego; 2) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwwskazaniach do ich stosowania. <p>1.2. Wieloniskowa neuropatia ruchowa (MMN):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona badaniem EMG (wymóg neurografii) co najmniej 6 nerwów; 2) w przypadku postępującej niesprawności ruchowej. <p>1.3. Miastenia (MG) przy jednoczesnym wystąpieniu jednego z poniższych punktów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pojemność życiowa niższa lub równa 20ml/kg m.c; 2) retencja CO₂ (ciśnienie parcjalne powyżej 45 mmHg); 	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1.1. Pierwsze podanie immunoglobulin w dawce całkowitej 1-2 g/kg m.c. we wlewie i.v. w ciągu 2-5 dni. 1.2. Kontynuacja leczenia w zależności od stanu neurologicznego wlewami w dawce 0,4 g/kg m.c. - 2,0g/kg m.c. na cykl, podanej w ciągu 1-5 dni. W przypadku terapii podtrzymującej MMN, CIDP i miopatii zapalnych dawkowanie ustala się indywidualnie.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) AlAT; 3) AspAT; 4) oznaczenie stężenia immunoglobulin w klasach IgG, IgM i IgA; 5) proteinogram; 6) EMG; 7) rezonans magnetyczny; 8) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego; 9) oznaczenie przeciwciał przeciwnowotworowych; 10) oznaczenie przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4); 11) wzrokowe potencjały wywołane; 12) oznaczenie przeciwciał anty-NMDA; 13) konsultacja ginekologiczna u kobiet; 14) inne badania w kierunku procesów nowotworowych. <p>O zestawie badań decyduje lekarz specjalista podczas kwalifikacji do programu w zależności od zespołu klinicznego.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Badania przeprowadzane przed pierwszym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia mocznika i kreatyniny;

- 3) spadki saturacji pomimo pełnej suplementacji tlenem SpO₂ poniżej 93%;
- 4) narastanie zaburzeń oddechowych wymagających mechanicznej wentylacji lub narastający zespół opuszkowy;
- 5) brak skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przeciwskazania do ich stosowania;
- 6) terapia pomostowa przed zabiegiem operacyjnym;
- 7) nasilenie objawów miastonii w okresie ciąży.

1.4. Zespoły paranowotworowe: zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie układu limbicznego, polineuropatia ruchowa lub ruchowo-czuciowa udokumentowane co najmniej dwoma z trzech niżej wymienionych badań dodatkowych:

- 1) badanie przeciwciał przeciwnowotworowych;
- 2) badanie neurofizjologiczne;
- 3) rezonans magnetyczny;
- 4) przy braku skuteczności leczenia kortykosteroidami lub przy występujących przeciwskazaniach do ich stosowania.

1.5. Miopatie zapalne: zapalenie skórno-mięśniowe oraz zapalenie wielomięśniowe w przypadku nieskutecznego leczenia kortykosteroidami.

1.6. Zespół Guillain-Barre w przypadku wystąpienia jednego z poniższych objawów:

- 1) narastająca niesprawność ruchowa uniemożliwiająca samodzielne chodzenie obserwowana w okresie 2 tygodni od momentu zachorowania;
- 2) narastający niedowład mięśni twarzy;
- 3) dyzartia;
- 4) dysfagia;
- 5) zaburzenia oddechowe.

1.7. Choroba Devica (NMO):

- 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 5) proteinogram;
- 6) oznaczenie stężenia immunoglobulin w klasach IgG, IgM i IgA;
- 7) koagulogram z oznaczeniem D-dimerów.

Lekarz na podstawie otrzymanych wyników ustala, czy nie ma przeciwskażeń do podania immunoglobulin.

Stwierdzenie niedoboru IgA nie stanowi bezwzględnie przeciwskazania, wymaga natomiast większego nadzoru.

2.2. Badania przeprowadzane przed kolejnym podaniem leku:

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej

oraz

- 5) inne indywidualnie ustalone przez lekarza.

3. 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie

<p>1) potwierdzona wykonaniem:</p> <ol style="list-style-type: none">rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego,badania potencjałów wzrokowych,badania przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4),badania płynu mózgowo-rdzeniowego - zgodnie z przyjętymi kryteriami wg. Wingerchuk DM i wsp. (Neurology 2015;85;177-189); <p>2) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania.</p> <p>1.8. Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciw antygenom neuronalnym:</p> <ol style="list-style-type: none">potwierdzone wykonaniem:<ol style="list-style-type: none">rezonansu magnetycznego mózgu,badania płynu mózgowo-rdzeniowego,badania poziomu przeciwciał przeciw antygenom neuronalnym - zgodnie z przyjętymi kryteriami wg. Bien i Elger (Epilepsy&Behavior 10 (2007) 528-538);w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania. <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia:</p> <ol style="list-style-type: none">nadwrażliwość na immunoglobuliny lub inny składnik preparatu lub		elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	--

2) nieskuteczność leczenia definiowana jako progresja choroby potwierdzona badaniami klinicznymi lub neurofizjologicznymi pomimo zastosowania trzech cykli leczenia.

W przypadkach wyjątkowych, w których pomimo stwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko IgA zachodzi bezwzględna konieczność leczenia immunoglobulinami terapia powinna być prowadzona w Oddziale Intensywnej Terapii.

LECZENIE PARYKALCYTOLEM WTÓRNEJ NADCZYNNOŚCI PRZYTARCZYC U PACJENTÓW HEMODIALIZOWANYCH

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek od 18 roku życia; 2) wtórna nadczynność przytarczyc; 3) długotrwałe leczenie hemodializą z powodu schyłkowej niewydolności nerek; 4) przeciwwskazania do zastosowania lub niepowodzenie innych opcji terapeutycznych (np. dla paratyroidektomii); 5) stężenie iPTH > 500pg/ml. <p>2. Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) osiągnięcie normalizacji wskaźników gospodarki wapniowo - fosforanowej zgodnie z aktualnymi wytycznymi K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative - US National Kidney Foundation); 2) przeszczepienie nerki; 3) nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze; 4) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia. 	<p>Dawkowanie parykalcytolu: Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.</p>	<p>1. Monitorowanie leczenia parykalcytolem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie iPTH - przez 1-4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia, następnie kontrola co 1-3 miesiące; 2) stężenie w surowicy Ca x P; 3) stężenie wapnia w surowicy; 4) stężenie fosforu w surowicy. <p>2. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia; 3) dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

LECZENIE NEOWASKULARNEJ (WYSIĘKOWEJ) POSTACI ZWYRODNIENIA PŁAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM (AMD)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem afliberceptem</p> <p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Neowaskularnej (Wysiękowej) Postaci Zwyrodnienia Płamki Związanego z Wiekiem, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Każdorazowo pacjenta do podania kolejnej dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący.</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzona w OCT (optycznej koherentnej tomografii) i angiografii fluoresceinowej lub badaniu angio-OCT; 2) wiek powyżej 45. roku życia; 3) wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego); 4) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); 5) zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych; 6) brak dominującego zaniku geograficznego; 7) brak dominującego wylewu krwi; 	<p>1. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem afliberceptem</p> <p>1.1. Dawkowanie afliberceptu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zalecana dawka afliberceptu wynosi 2 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe; 2) leczenie afliberceptem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez trzy kolejne miesiące, a następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 2 miesiące; 3) po pierwszych 12 miesiącach leczenia afliberceptem odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć – kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych; 4) po pierwszych 12 miesiącach leczenia badania kontrolne pacjenta muszą być wykonywane nie rzadziej niż co 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni); 	<p>1. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem afliberceptem</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS; 2) OCT (optyczna koherentna tomografia); 3) fotografia dna oka; 4) angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa) – w przypadku uczulenia na barwnik stosowany w angiografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstąpić. Fakt odstąpienia od badania należy opisać w dokumentacji medycznej pacjenta i przekazać do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Neowaskularnej (Wysiękowej) Postaci Zwyrodnienia Płamki Związanego z Wiekiem. <p>1.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania przeprowadzane przed każdym podaniem afliberceptu (w dniu podania leku lub w terminie do 7

<p>8) przed rozpoczęciem leczenia brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna).</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci, którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego:</p> <p>a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B02 - Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF/rekombinowanego białka fuzyjnego</p> <p>lub</p> <p>b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>- pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność leczenia, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.</p> <p>1.3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	<p>5) w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego:</p> <p>a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B02 - Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF/rekombinowanego białka fuzyjnego</p> <p>lub</p> <p>b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>- schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent.</p> <p>2. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem ranibizumabem</p> <p>2.1. Dawkowanie ranibizumabu</p> <p>1) zalecana dawka ranibizumabu wynosi 0,5 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe;</p> <p>2) leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku</p>	<p>dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz nie rzadziej niż co 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni) po pierwszych 12 miesiącach leczenia:</p> <p>a) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS,</p> <p>b) OCT (optyczna koherentna tomografia),</p> <p>c) opcjonalnie - fotografia dna oka,</p> <p>d) opcjonalnie - angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa).</p> <p>2. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem ranibizumabem</p> <p>2.1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;</p> <p>2) OCT (optyczna koherentna tomografia);</p> <p>3) fotografia dna oka;</p> <p>4) angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia – angiografia indocyjaninowa) – w przypadku uczulenia na barwnik stosowany w angiografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstąpić. Fakt odstąpienia od badania należy opisać w dokumentacji medycznej pacjenta i przekazać do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Neowaskularnej (Wysiękowej) Postaci Zwyrodnienia Plamki Związanego z Wiekiem.</p>
---	---	--

<p>1.4. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na aflibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) czynne zakażenie oka lub jego okolic; 3) czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki; 4) okres ciąży lub karmienia piersią; 5) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 6) przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w płamce 3. lub 4. stopnia; 7) brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne); 8) progresja choroby definiowana jako: <ol style="list-style-type: none"> a) pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do wartości < 0,2 określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące lub <ol style="list-style-type: none"> b) obecność trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u pacjenta stabilizacji lub poprawy czynnościowej (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna). <p>2. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem ranibizumabem</p> <p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Neowaskularnej (Wysiękowej) Postaci Zwyrodnienia Plamki Związanego z Wiekiem, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p>	<p>cech aktywności choroby tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia;</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) następnie odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek oraz częstotliwość wykonywania badań kontrolnych są ustalane przez lekarza prowadzącego i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych; 4) odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie; 5) w przypadku, gdy odstęp między podaniem kolejnych dawek został ustalony na więcej niż 2 miesiące, badania kontrolne pacjenta muszą być wykonywane nie rzadziej niż co 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni); 6) w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie wysiękowej postaci AMD iniekcjami doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego: <ol style="list-style-type: none"> a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B02 - Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF/rekombinowanego białka fuzyjnego <p>lub</p>	<p>2.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania przeprowadzane przed każdym podaniem ranibizumabu (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz nie rzadziej niż raz na 2 miesiące (tj. nie rzadziej niż co 62 dni), jeżeli odstęp między podaniem kolejnych dawek został ustalony na więcej niż 2 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS, b) OCT (optyczna koherentna tomografia), c) opcjonalnie - fotografia dna oka, d) opcjonalnie - angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia – angiografia indocyjaninowa). <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze Leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (SMPT - AMD), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.
--	---	---

<p>Każdorazowo pacjenta do podania kolejnej dawki leku kwalifikuje lekarz prowadzący.</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzona w OCT (optycznej koherentnej tomografii) i angiografii fluoresceinowej lub badaniu angio-OCT; 2) wiek powyżej 45. roku życia; 3) wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego); 4) najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); 5) zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji dożłokowych; 6) brak dominującego zaniku geograficznego; 7) brak dominującego wylewu krwi. 8) brak trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u pacjenta stabilizacji lub poprawy czynnościowej (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna). <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2.2. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci, którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie wysiękowej postaci</p>	<p>b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych</p> <p>- schemat dawkowania należy dostosować do etapu leczenia, na jakim znajduje się pacjent.</p> <p>3. Wstrzymanie podawania leku</p> <p>Podawanie leku należy odroczyć, jeżeli wystąpi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA): <ol style="list-style-type: none"> a) do wartości < 0,2 określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) <p>- w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku.</p> <p>Utrzymywanie się pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) na poziomie <0,2 według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) w ciągu 2 następnych comiesięcznych badań jest równoznaczne z wyłączeniem z programu.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) ciśnienie śródgałkowe ≥ 30 mmHg (utrzymujące się pomimo leczenia); 3) rozerwanie siatkówki; 4) wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu wynosi $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany; 5) przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej (o długości okresu wstrzymania podawania leku przed lub po operacją decyduje lekarz prowadzący); 6) brak aktywności choroby, tj. gdy nie stwierdza się wzrostu wielkości zmiany, nowych krwotoków lub 	<p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>
---	--	--

AMD iniekcjami doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego:

- a) w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B02 - Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF/rekombinowanego białka fuzyjnego

lub

- b) u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych

- pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność leczenia, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.

2.3. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.

2.4. Kryteria wyłączenia

- 1) nadwrażliwość na ranibizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) czynne zakażenie oka lub jego okolic;
- 3) czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki;
- 4) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 5) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;
- 6) przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce 3. lub 4. stopnia;

wysięków, nawet jeżeli stale istnieją torbiele śródsiatkówkowe lub kanaliki oznaczające zmiany przewlekłe (podawanie leku można odroczyć w przypadku afliberceptu – od drugiego roku leczenia, a w przypadku ranibizumabu – od pierwszego roku leczenia).

O terminie podania kolejnej dawki leku po odroczeniu decyduje lekarz prowadzący – z zastrzeżeniem kryteriów wyłączenia z programu.

4. Zmiana leku podczas leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

W przypadku braku skuteczności dotychczasowej terapii lekarz prowadzący może zmienić dotychczas podawany lek (pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu) na lek z inną substancją czynną finansowaną w ramach programu, jednak nie wcześniej niż po 7 iniekcjach tego samego leku:

- a) podanych w ramach programu lekowego – w przypadku pacjentów nowych,
- b) łącznie – w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do programu zgodnie z kryteriami włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów lub u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Za brak skuteczności terapii należy uznać:

- 1) pogorszenie ostrości wzroku w stosunku do wartości przy kwalifikacji do leczenia, przy

<p>7) brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne);</p> <p>8) progresja choroby definiowana jako:</p> <p>a) pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do wartości $< 0,2$ określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące</p> <p>lub</p> <p>b) obecność trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u pacjenta stabilizacji lub poprawy czynnościowej (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna).</p>	<p>braku spełnienia kryterium wyłączenia z programu;</p> <p>lub</p> <p>2) utrzymującą się lub cyklicznie nawracającą aktywność choroby, tj. płyn podsiatkówkowy lub obrzęk siatkówki, przy braku spełnienia kryterium wyłączenia z programu i gdy nie doszło do nieodwracalnych zmian w płamce w postaci dominującego bliznowacenia lub zaniku.</p> <p>Schemat dawkowania leku po zmianie ustala lekarz prowadzący.</p>	
--	---	--

LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C TERAPIĄ BEZINTERFERONOWĄ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Do programu kwalifikowani są dorośli świadczeniobiorcy (ukończony 18 r. ż.), chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C i spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <p>a) obecność HCV RNA w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej;</p> <p>b) obecność przeciwciał anti-HCV;</p> <p>c) stwierdzenie włóknienia wątroby określonego z wykorzystaniem elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub określonego z wykorzystaniem biopsji wątroby. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych zalecane jest wykonanie biopsji wątroby (o ile nie jest ona przeciwwskazana), której wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające;</p> <p>d) potwierdzona obecność zakażenia genotypem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem, lub welpataswirem (i ewentualnie rybawiryną), albo - 2,3,4,5,6 HCV- w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryną albo 	<p>1. Sofosbuwir ,sofosbuwir+ledi pas wir i sofosbuwir +welpatas wir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Lecznicych;</p> <p>Rybawirynę niezbędną do terapii skojarzonej z sofosbuwirem , sofosbuwirem i ledipaswirem lub sofosbuwirem i welpataswirem, należy stosować zgodnie ze schematem dawkowania określonym w Charakterystyce Produktu Lecznicych zawierającego sofosbuwir , sofosbuwir+ ledipaswir lub sofosbuwir +welpataswir.</p> <p>Rybawiryna w ilości niezbędnej do prowadzenia terapii z użyciem tych leków jest finansowana w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” - załącznik B.2 do obwieszczenia Ministra Zdrowia</p> <p>Interferon pegylowany i rybawiryna niezbędne do terapii skojarzonej z sofosbuwirem, należy stosować zgodnie ze schematem dawkowania określonym w Charakterystyce Produktu Lecznicych zawierającego sofosbuwir. W przypadku, gdy w trakcie prowadzonej terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną wystąpi nietolerancja interferonu dopuszczalne jest zaprzestanie podawania interferonu pegylowanego i kontynuacja terapii</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie HCV RNA metodą ilościową; 2) morfologia krwi; 3) oznaczenie aktywności AlAT; 4) oznaczenie stężenia albumin; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) czas lub wskaźnik protrombinowy; 7) oznaczenie poziomu kreatyniny; 8) oznaczenie przeciwciał anti-HIV; 9) oznaczenie antygenu HBs; 10) USG jamy brzusznej (jeśli nie było wykonywane w okresie ostatnich 6 miesięcy); 11) badanie określające zaawansowanie włóknienia wątroby - elastografia wątroby wykonana techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub biopsja wątroby (jeśli nie było wykonywane wcześniej); 12) oznaczenie genotypu HCV (z podtypem w przypadku genotypu 1) - jeśli nie było wykonywane wcześniej. <p>W przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną wykonuje się wyłącznie „Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonami” określone i finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” - załącznik B.2 do obwieszczenia Ministra Zdrowia.</p>

<p>sofosbuwirem w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną, albo</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 lub 4 HCV - w przypadku kwalifikacji do terapii grazoprewirem+elbaswirem (i ewentualnie rybawiryną, albo - 2,3,4,5,6 HCV- w przypadku kwalifikacji do terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z welpataswirem (i ewentualnie rybawiryną); <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1,2,3,4,5,6 HCV – w przypadku kwalifikacji do terapii glekaprewirem w skojarzeniu z pibrentaswirem. <p>2) Do programu kwalifikowani są również świadczeniobiorcy, u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia interferonem lub nietolerancję wcześniejszej terapii interferonem, spełniający łącznie kryteria opisane w pkt. 1a, 1b, 1d.</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania interferonu definiowane są jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na interferony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - niewyrównana marskość wątroby; - zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej; - stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu; - pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby; - ciężka, zwłaszcza niestabilna choroba serca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją kardiologiczną; - zespół metaboliczny, a zwłaszcza trudna do opanowania cukrzyca, której utrudnione kontrolowanie zostało potwierdzone konsultacją endokrynologiczną; 	<p>sofosbuwirem z rybawiryną do czasu określonego dla takiej terapii w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego sofosbuwir.</p> <p>Interferon pegylowany i rybawiryna w ilości niezbędnej do prowadzenia terapii z użyciem sofosbuwiru są finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”</p> <ul style="list-style-type: none"> - załącznik B.2 do obwieszczenia Ministra Zdrowia. <p>2. Grazoprewir+elbaswir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Rybawirynę niezbędną do terapii skojarzonej z grazoprewirem i elbaswirem, należy stosować zgodnie ze schematem dawkowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego grazoprewir+elbaswir.</p> <p>Rybawiryna w ilości niezbędnej do prowadzenia terapii z użyciem tych leków jest finansowana w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”</p> <ul style="list-style-type: none"> - załącznik B.2. do obwieszczenia Ministra Zdrowia. <p>3. Glekaprewir+pi brentas wir w ramach programu dawkuje się zgodnie z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>2.1. Monitorowanie terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z rybawiryną,;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w 1 dniu, przed podaniem leków: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi; b) oznaczenie aktywności AlAT; c) oznaczenie stężenia bilirubiny; d) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 2) w 4, 8 tygodniu oraz (jeżeli dotyczy) w 12, 16 i 24 tygodniu: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi; b) oznaczenie aktywności AlAT; c) oznaczenie stężenia bilirubiny (w 4 tygodniu terapii) – w przypadku występowania zwiększonego stężenia w 4 tygodniu terapii, wskazane jest powtórzyć oznaczenia odpowiednio w 8 tygodniu oraz (jeżeli dotyczy) w 12, 16 i 24 tygodniu; 3) w ostatnim dniu leczenia (w 8, 12 albo 24 tygodniu terapii): <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową lub ilościową; b) USG jamy brzusznej; 4) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (w 20, 24 albo 36 tygodniu terapii): <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową. <p>2.2. Monitorowanie terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z ledipaswirem lub welpataswirem (i ewentualnie rybawiryną):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w 1 dniu, przed podaniem leków: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi; b) oznaczenie aktywności AlAT;
---	---	--

<ul style="list-style-type: none"> - depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze udokumentowane badaniem psychiatrycznym; - choroby tarczycy przebiegające z nieprawidłowymi wartościami TSH; - niedokrwistość; - małopłytkowość < 90 000 / μL; - bezwzględna liczba neutrofilów < 1500 / μL. <p>Nietolerancja interferonu definiowana jest jako wystąpienie w trakcie wcześniejszego leczenia przynajmniej jednego z poniższych stanów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - schorzenie autoimmunologiczne; - zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej; - obniżenie wyjściowej masy ciała o więcej niż 20%; - depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze; - nieprawidłowe wartości TSH; - stężenie hemoglobiny < 8.5 mg%; - małopłytkowość < 50 000 / μL; - bezwzględna liczba neutrofilów < 500/μL. <p>3) Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby.</p> <p>2. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą; 2) niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV; 3) ciężka niewydolność wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) - nie dotyczy kwalifikowania do terapii z 		<ul style="list-style-type: none"> c) oznaczenie stężenia bilirubiny; d) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; <p>2) w 4, 8, tygodniu oraz (jeżeli dotyczy) w 12, 16 i 24 tygodniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi; b) oznaczenie aktywności AlAT; <p>3) w 4 tygodniu</p> <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie stężenia bilirubiny – w przypadku występowania zwiększonego stężenia w 4 tygodniu terapii, powtórzyć oznaczenia w 8 tyg. oraz jeżeli dotyczy w 12,16 i 24 tyg. <p>4) na zakończenie leczenia (w 8, 12 lub 24 tygodniu terapii):</p> <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową lub ilościową, b) USG jamy brzusznej; <p>5) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (w 20, 24 lub 36 tygodniu terapii) wykonać oznaczenie HCV RNA metodą jakościową oraz ewentualnie USG jamy brzusznej.</p> <p>2.3 Monitorowanie terapii sofosbuwirem w skojarzeniu z interferonem pegylowanym i rybawiryną polega na monitorowaniu terapii interferonowej opisanej i finansowanej w ramach programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” - załącznik B.2 do obwieszczenia Ministra Zdrowia z uwzględnieniem czasu w/w terapii określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego sofosbuwir.</p> <p>2.4 Monitorowanie terapii grazoprewirem+elbaswirem (i ewentualnie rybawiryną):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w 1 dniu, przed podaniem leków: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi;
---	--	--

<p>użyciem sofosbuwiru w skojarzeniu z ledipaswirem lub welpataswirem oraz ewentualnie z rybawiryną;</p> <p>4) konieczność przyjmowania leków mogących obniżyć aktywność osoczną sofosbuwiru albo sofosbuwiru i ledipaswiru albo sofosbuwiru i welpataswiru, w szczególności silnych induktorów glikoproteiny P w jelitach (o ile dotyczy);</p> <p>5) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;</p> <p>6) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>7) inne przeciwwskazania do stosowania określone w odpowiednich charakterystykach:</p> <p>a) sofosbuwiru lub sofosbuwiru z ledipaswirem lub sofosbuwiru z welpataswirem oraz pegylowanego interferonu i/lub rybawiryny (o ile dotyczy), albo</p> <p>b) grazoprewiru+elbaswiru oraz rybawiryny (o ile dotyczy) albo</p> <p>c) glekaprewiru w skojarzeniu z pibrentaswirem (o ile dotyczy).</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1) ujawnienie okoliczności określonych w ust. 2 w trakcie leczenia;</p> <p>2) działania niepożądane stosowanych w programie leków uzasadniające przerwanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none">- w opinii lekarza prowadzącego terapię lub- zgodnie z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych.		<p>b) oznaczenie aktywności AlAT;</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>d) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>2) w 4, 8, 12 tygodniu (oraz 16 tygodniu - w przypadku terapii trwającej 16 tygodni):</p> <p>a) morfologia krwi;</p> <p>b) oznaczenie aktywności AlAT;</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>3) na zakończenie leczenia:</p> <p>a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową lub ilościową,</p> <p>b) USG jamy brzusznej;</p> <p>4) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (w 24 albo 28 tygodniu terapii) wykonać oznaczenie HCV RNA metodą jakościową.</p> <p>2.5 Monitorowanie terapii glekaprewirem+pibrentaswirem:</p> <p>2) w 1 dniu, przed podaniem leków:</p> <p>a) morfologia krwi;</p> <p>b) oznaczenie aktywności AlAT;</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>d) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>5) w 4, 8 tygodniu oraz (jeżeli dotyczy) 12, 16 tygodniu:</p> <p>a) morfologia krwi;</p> <p>b) oznaczenie aktywności AlAT;</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny (w 4 tygodniu terapii) – w przypadku występowania zwiększonego stężenia w 4 tygodniu terapii, wskazane jest powtórzyć oznaczenia odpowiednio w 8 tygodniu oraz (jeżeli dotyczy) 12, 16 tygodniu;</p> <p>6) na zakończenie leczenia:</p> <p>a) oznaczenie HCV RNA metodą jakościową lub</p>
--	--	--

		<p>ilościową, b) USG jamy brzusznej;</p> <p>7) po 12 tygodniach od zakończenia leczenia (w 20 albo 24 albo 28 tygodniu terapii) wykonać oznaczenie HCV RNA metodą jakościową.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
--	--	--

LECZENIE NEUROGENNEJ NADREAKTYWNOŚCI WYPIERACZA

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek: 18 i więcej lat; 2) nietrzymanie moczu z parć nagłących; 3) neurogenna nadreaktywność mięśnia wypieracza (NNW) potwierdzona badaniem urodynamicznym wykonanym nie później niż rok przed kwalifikacją do programu, chyba że w tym okresie wykonanie badania było niemożliwe z przyczyn medycznych. W takim przypadku dopuszczalne jest dołączenie wyniku badania urodynamicznego wykonanego wcześniej; 4) stan po stabilnym urazie rdzenia kręgowego lub stwardnienie rozsiane; 5) niedostateczne wyniki dotychczasowego leczenia obserwowane przez minimum miesiąc, takie jak: <ol style="list-style-type: none"> a) pogorszenie się czynności nerek lub b) przetrwałe nietrzymanie moczu z parć nagłących, lub c) pojawienie się zastoju w górnych drogach moczowych, lub d) zwiększenie istniejącego zastoju w górnych drogach moczowych, lub 	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>Zalecana dawka inicjująca wynosi 200 jednostek toksyny botulinowej typu A jako 30 iniekcji o objętości 1 ml (~6,7 jednostek) w mięsień wypieracz.</p> <p>W przypadku dobrego efektu leczniczego należy w leczeniu podtrzymującym stosować podobne dawki leku.</p> <p>W przypadku braku efektu po podaniu dawki inicjującej należy zwiększyć dawkę do 300 jednostek toksyny botulinowej typu A jako 30 iniekcji o objętości 1 ml (~10 jednostek) w mięsień wypieracz.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie fizykalne: <ol style="list-style-type: none"> a) badanie brzucha, b) badanie przez pochwę lub per rectum, c) badanie neurologiczne - ocena segmentów unerwionych przez nerwy z poziomu S2-S4 (czucie skórne w obrębie przedsionka pochwy lub krocza, odruch opuszkowo-jamisty oraz odruchy ścięgniste z kończyn dolnych); 2) badanie ogólne i bakteriologiczne moczu; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia mocznika; 5) dzienniczek mikcyjny (ilość, objętość, czas mikcji, ilość i natężenie parć nagłących z lub bez nietrzymania moczu, ilość przyjmowanych płynów); 6) pomiar objętości moczu zalegającej po mikcji (przy pomocy cewnika, aparatu USG lub aparatu typu Bladder Scan); 7) inne badania urodynamiczne (głównie cystometria) celem potwierdzenia neurogennej nadreaktywności wypieracza – jeśli nie były wykonywane wcześniej. <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) celem wizyt kontrolnych jest: <ol style="list-style-type: none"> a) ocena skuteczności,

<p>e) pojawienie się objawowych, nawracających zakażeń górnych dróg moczowych,</p> <p>lub</p> <p>nietolerancja leczenia antycholinergicznego (należy wypróbować minimum dwa leki antycholinergiczne, każdy przez minimum miesiąc):</p> <ol style="list-style-type: none">zaburzenia rytmu serca,zaburzenia pamięci,zaburzenia żołądkowo-jelitowe i połykania, powodujące zaburzenia odżywiania,zaburzenia widzenia powodujące istotne upośledzenie wzroku; <p>6) zgoda pacjenta na konieczność czystego przerywanego cewnikowania (CIC) w razie potrzeby;</p> <p>7) negatywny wywiad w kierunku nadwrażliwości na kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typu A lub na którykolwiek ze składników produktu;</p> <p>8) negatywny wywiad w kierunku:</p> <ol style="list-style-type: none">neuropatii obwodowych,zaburzeń przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (myasthenia gravis, miasteniczny zespół Lamberta-Eatona); <p>9) niestosowanie aminoglikozydów, pochodnych kurary czy innych leków zaburzających przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none">leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, w wyniku braku skuteczności leczenia lub zgodnie z pozostałymi kryteriami wyłączenia;		<ol style="list-style-type: none">ocena ewentualnych wskazań do wdrożenia samocewnikowania,ocena objętości moczu zalegającego po mikcji u pacjentów niecewnikowanych,monitorowanie w kierunku ewentualnych zakażeń dróg moczowych; <p>2) wizyty kontrolne według następującego schematu:</p> <ol style="list-style-type: none">pierwsza wizyta po 2 tygodniach (lub wcześniej, jeżeli istnieją wskazania),kolejne wizyty co 3 miesiące (lub wcześniej, jeżeli istnieją wskazania). <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.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.
---	--	---

- 2) w sytuacji niepowodzenia terapii (pierwszego podania), podanie toksyny botulinowej można powtórzyć, jednakże nie wcześniej niż po 3 miesiącach. W sytuacji niepowodzenia po dwóch kolejnych podaniach toksyny botulinowej, pacjent jest dyskwalifikowany z programu lekowego;
- 3) w sytuacji powodzenia terapii, podania toksyny botulinowej można powtarzać, jednakże nie częściej niż od 6 do 9 miesięcy.

3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) brak skuteczności leczenia definiowany jako nieuzyskanie zmniejszenia liczby epizodów nietrzymania moczu na tydzień o $\geq 50\%$ w stosunku do poziomu wyjściowego (ocena na podstawie dzienniczka mikcji prowadzonego przez 7 dni, nie wcześniej niż po upływie 6 tygodni i nie później niż po upływie 12 tygodni od podania toksyny botulinowej);
- 2) nieprowadzenie dzienniczka mikcji;
- 3) brak zgody lub przeciwwskazania do wykonania czystego przerywanego cewnikowania;
- 4) nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typu A lub na którykolwiek ze składników produktu.

LECZENIE PRZEWLEKŁEGO ZAKRZEPOWO-ZATOROWEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (CTEPH)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) zdiagnozowane oraz udokumentowane przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS,</p> <p>2) spełnienie jednego z dwóch poniższych kryteriów:</p> <p>a) nieoperowalne CTEPH (dyskwalifikacja od leczenia operacyjnego potwierdzona przez zespół CTEPH składający się z kardiochirurga z doświadczeniem w zakresie PEA, kardiologa interwencyjnego z doświadczeniem w zakresie cewnikowania prawostronnego oraz angioplastyki tętnic płucnych, kardiologa doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z nadciśnieniem płucnym przy uwzględnieniu decyzji chorego; w przypadkach wątpliwych – brak jednoznacznej opinii specjalistów wymienionych dziedzin – konieczna jest konsultacja przez kardiochirurga, który wykonał co najmniej 50 zabiegów endarterektomii tętnic płucnych; sformułowanie „z doświadczeniem w wykonywaniu” należy rozumieć jako „lekarza przeszkolonego i samodzielnie wykonującego określone zabiegi” a „doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z nadciśnieniem płucnym” jako „lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu farmakoterapii swoistej w nadciśnieniu płucnym). lub</p> <p>b) przetrwałe CTEPH po leczeniu chirurgicznym. Przetrwałe CTEPH to utrzymujące się nadciśnienie</p>	<p>Schemat dawkowania riocyguatu zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dawkę podaje się trzy razy na dobę po jednej tabletkie.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) Badania nieinwazyjne:</p> <p>a) ocena klasy czynnościowej według NYHA, b) test 6-minutowego marszu, c) oznaczenie NT-pro-BNP, d) badanie echokardiograficzne.</p> <p>2) Badania inwazyjne:</p> <p>- badanie hemodynamiczne (aktualne, wykonane nie więcej niż 12 tygodni przed kwalifikacją) cewnikowanie prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej.</p> <p>3) Badania obrazowe:</p> <p>a) arteriografia tętnic płucnych oraz jedno z trzech niżej wymienionych badań; a) MRI, b) Angio CT; c) scyntygrafia płuc.</p> <p>W przypadku uczulenia na barwnik stosowany w arteriografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstąpić i wykonać 2 z 3 poniższych badań obrazowych</p> <p>a) MRI, b) Angio CT;</p>

płucne (zgodnie z definicją hemodynamiczną zawartą w punkcie 3) przez co najmniej 6 miesięcy po endarterektomii płucnej (PEA) potwierdzone cewnikowaniem prawego serca.

- 3) średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 30 mm Hg i naczyniowy opór płucny ≥ 300 dyn*sec*cm⁻⁵ (lub 3,75 jednostki Wooda),
 - 4) klasa czynnościowa: od II do III według WHO,
 - 5) wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i powyżej.
- Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Czas leczenia riocyguatem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.

3. Kryteria wyłączenia i przeciwwskazania do włączenia do programu

Wystąpienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- 1) jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil, wardenafil),
- 2) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh),
- 3) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- 4) ciąża,
- 5) jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci,
- 6) pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi < 95 mm Hg na początku leczenia,
- 7) choroba układu oddechowego z niewydolnością oddychania (w tym zwłaszcza skłonność do retencji dwutlenku węgla) jako dominująca przyczyna nadciśnienia

c) scyntygrafia płuc.

W przypadkach wątpliwych może być konieczne wykonanie wszystkich powyższych badań.

2. Monitorowanie leczenia

W okresie dostosowywania dawki wizyty kontrolne odbywają się co 2 tygodnie +/- 2 dni.

Ocena skuteczności leczenia powinna być wykonywana co 3 – 6 miesięcy w stanie jak najbardziej stabilnym.

1) Badania nieinwazyjne:

- a) ocena klasy czynnościowej według NYHA,
- b) test 6-minutowego marszu,
- c) oznaczenie NT-pro-BNP.

Do monitorowania leczenia można wykorzystać również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.

2) Badania inwazyjne:

Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia w tętnicy płucnej, ciśnienia w prawym przedsionku, ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:

- co 24 - 48 miesięcy,
- w przypadku pogorszenia dla celów kwalifikacji do płastyki naczyń płucnych lub przeszczepu płuc, jeśli terapia taka jest rozważana i możliwa.

<p>płucnego,</p> <p>8) niewydolność lewej komory serca (w tym zwłaszcza z zaklinowanym ciśnieniem w tętnicy płucnej > 15 mmHg) jako dominująca przyczyna nadciśnienia płucnego,</p> <p>9) brak skuteczności leczenia – jako kryterium wyłączenia.</p>		<p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia,2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

LECZENIE AKTYWNEJ POSTACI ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWEGO ZAPALENIA NACZYŃ (MPA)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i więcej; 2) rozpoznanie ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA); 3) ciężka lub uogólniona postać choroby, czyli choroba przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów lub z zagrożeniem życia; 4) wysoka aktywność choroby (2.1.); 5) nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (2.2.). <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postaciami ziarniniakowości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń, niezależnie od wartości BVAS i poziomu przeciwciał ANCA, które z uwagi na ciężki przebieg choroby grożą znacznym pogorszeniem stanu zdrowia - po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia ziarniniakowości</p>	<p>Dawkowanie i sposób podawania rytuksymabu – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>W trakcie i po zakończeniu podawania rytuksymabu zalecane jest stosowanie standardowego leczenia podtrzymującego remisję.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem.</p> <p>Kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia rytuksymabem oraz 12 miesięcy po jego zakończeniu.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; 2) badanie ogólne moczu; 3) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) OB; 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 8) białko C-reaktywne (CRP); 9) kreatynina; 10) eGFR; 11) przeciwciała anty-HCV; 12) przeciwciała anty-HBc; 13) obecność antygenu HBs; 14) przeciwciała anty-HIV; 15) przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA); 16) stężenie immunoglobulin: <ol style="list-style-type: none"> a) IgG, b) IgM, c) IgA; 17) EKG;

z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).

2. Definicje:

2.1. Wysoka aktywność choroby to:

- 1) co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, w tym występowanie co najmniej 1 objawu dużego aktywnej choroby oraz obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy

lub

- 2) co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy, ciężki stan ogólny chorego w ocenie lekarza oraz konieczność długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów (min. 6 miesięcy) w dawce większej jak 10 mg na dobę w przeliczeniu na prednizon, która niesie ze sobą duże ryzyko działań niepożądanych.

2.2. Nieskuteczność terapii standardowej to:

- 1) brak poprawy definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby w skali BVAS/WG o co najmniej 50% po 3 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego

albo

- 2) utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako obecność co najmniej 1 dużego lub 3 małych objawów aktywnej choroby w skali BVAS/WG po 6 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego,

albo

- 3) wczesny nawrót choroby definiowany jako nawrót dotychczasowych objawów lub wystąpienie nowych potwierdzony wzrostem aktywności choroby w skali BVAS/WG ≥ 3 w trakcie pierwszych 6 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego remisję,

albo

- 18) RTG lub TK klatki piersiowej (do 1 miesiąca przed kwalifikacją);
- 19) Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy.

2. Monitorowanie leczenia rytuksymabem.

2.1. Pacjenta poddaje się ocenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii po 90 i 180 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia rytuksymabem wykonując następujące badania:

- 1) badanie ogólne moczu;
- 2) morfologia krwi z rozmazem;
- 3) aminotransferaza alaninowa (AIAT);
- 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
- 5) eGFR;
- 6) kreatynina.

2.2. Oprócz badań wymienionych w pkt 2.1 po 180 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia rytuksymabem należy wykonać następujące badania:

- 1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG;
- 2) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy);
- 3) OB;
- 4) białko C-reaktywne (CRP);
- 5) przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA);
- 6) stężenie immunoglobulin:
 - a) IgG,
 - b) IgM,
 - c) IgA;
- 7) EKG;
- 8) RTG klatki piersiowej lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza).

3. Badania przy wznowieniu leczenia rytuksymabem:

- 4) częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych.

2.3. Standardowe leczenie indukujące remisję to:

- 1) cyklofosfamid podawany doustnie w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 200 mg/dobę) przez 3-6 miesięcy

lub

- 2) cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach po 0,75 g/m² powierzchni ciała co 4 tygodnie przez 6 miesięcy,

lub

- 3) cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach 15 mg/kg masy ciała (max. 1,2 g; 3 pulsy co 2 tygodnie, następnie 3-6 pulsów co 3 tygodnie)

- w skojarzeniu z odpowiednimi dawkami glikokortykosteroidów.

Dawki cyklofosfamidu mogą być odpowiednio zmodyfikowane w przypadku:

- a) upośledzenia funkcji nerek

lub

- b) wieku > 60 lat,

lub

- c) polekowej cytopenii.

2.4. Standardowe leczenie podtrzymujące remisję to:

- 1) azatiopryna w dawce 2 mg/kg/dobę

lub

- 2) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień,

lub

- 3) leflunomid w dawce 20 mg/dobę,

lub

- 4) mykofenolan mofetylu w dawce 3 g/dobę

- 1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG;
- 2) badanie ogólne moczu;
- 3) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy);
- 4) morfologia krwi z rozmazem;
- 5) OB;
- 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT);
- 7) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
- 8) białko C-reaktywne (CRP);
- 9) kreatynina;
- 10) eGFR;
- 11) przeciwciała anty-HCV;
- 12) obecność antygenu HBs;
- 13) stężenie immunoglobulin:
 - a) IgG,
 - b) IgM,
 - c) IgA;
- 14) EKG;
- 15) RTG lub TK klatki piersiowej (do 3 miesiąca przed podaniem leku).

4. Monitorowanie programu

- 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

- jeśli nie ma przeciwwskazań i zalecane dawki są dobrze tolerowane; w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów (prednizon $\leq 7,5$ mg/dobę).

2.5. Przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję to:

- 1) nadwrażliwość na cyklofosfamid;
- 2) udokumentowane działania niepożądane cyklofosfamid;
- 3) choroby powodujące zastój w drogach żółciowych;
- 4) czynne zakażenia;
- 5) ciąża.

2.6. Adekwatna odpowiedź na leczenie to:

uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby definiowanej jako występowanie < 3 małych objawów aktywnej choroby ze skali BVAS/WG, odpowiadających na umiarkowane zwiększenie dawki glikokortykosteroidów i niewymagających innej modyfikacji leczenia, stwierdzone podczas wizyty monitorującej skuteczność rytuksymabu po 6 miesiącu terapii.

3. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów

Do programu włączani są pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni rytuksymabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP), pod warunkiem, że spełniali kryteria włączenia do programu przed zastosowaniem leku, wykazano w tym czasie skuteczność podawanego leku zgodnie z kryteriami programu i włączenie do programu będzie umożliwiać zachowanie ciągłości leczenia.

W przypadku przerwy w leczeniu dłuższej niż 6 miesięcy chory wymaga ponownej kwalifikacji do programu.

4. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach od podania rytuksymabu;

- 2) nadwrażliwość na substancję czynną rytuksymab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) ciąża;
- 4) okres karmienia piersią;
- 5) aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze o ciężkim przebiegu;
- 6) infekcja wirusem HIV;
- 7) aktywna gruźlica;
- 8) przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C;
- 9) zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 3 miesięcy;
- 10) znaczne obniżenie odporności, m.in.
 - a) hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl),
lub
 - b) niedobór IgA (IgA <10 mg/dl);
- 11) choroba nowotworowa (obecnie lub w okresie ostatnich 5 lat):
 - a) po lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym niezależnie od kategorii uzyskanej odpowiedzi
lub
 - b) po leczeniu o założeniu radykalnym, którym nie uzyskano całkowitej remisji choroby;
- 12) ciężka niewydolność serca (klasa IV NYHA) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca;
- 13) zaawansowana niewydolność płuc, nerek lub wątroby - niewynikająca z przebiegu GPA/MPA.

5. Kryteria zakończenia leczenia w programie:

uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach od podania rytuksymabu.

6. Kryteria wznowienia leczenia pacjentów w programie:

Pacjent, u którego zakończono leczenie w programie z powodu spełnienia kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie, a u którego stwierdzono nawrót choroby (wzrost w skali

BVAS/WG do wartości co najmniej 3 punktów), jest włączany do programu bez wstępnej kwalifikacji.		
--	--	--

LECZENIE TYROZYNEMII TYPU 1 (HT-1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji chorych do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem tyrozydemii typu 1 (HT-1).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie nadwrażliwości na nityzynon lub substancję pomocniczą; 2) wystąpienie działań niepożądanych w trakcie stosowania nityzynonu; 3) brak skuteczności leczenia; 4) przeszczepienie wątroby; 	<p>1. Dawkowanie nityzynonu Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania prowadzone są zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie profilu kwasów organicznych w moczu metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią masową (GC/MS) na obecność bursztynyloacetonu; 2) oznaczenie bursztynyloacetonu w „suchej” kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas; 3) oznaczenie poziomu alfa-fetoproteiny 4) oznaczenie ilościowe stężenia aminokwasów w osoczu; 5) morfologia krwi, z płytkami krwi; 6) ALAT, AspAT; 7) bilirubina całkowita i frakcje; 8) fosfataza alkaliczna; 9) GGTP; 10) INR; 11) czas protrombinowy; 12) APPT; 13) białko całkowite, albuminy we krwi; 14) gazometria; 15) sód, potas, chlorki we krwi; 16) wapń, fosfor we krwi i moczu; 17) mocznik, kreatynina we krwi; 18) kwas moczowy we krwi i moczu; 19) kreatynina w moczu; 20) USG jamy brzusznej, z oceną wątroby; 21) badanie oczu z użyciem lampy szczelinowej;

<p>5) inne przeciwwskazania określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>6) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu.</p>		<p>22) konsultacja dietetyczna.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Monitorowanie terapii należy przeprowadzać co 3-6 miesięcy. U pacjentów zaraz po rozpoznaniu tyrozynemii typu 1 (zwłaszcza niemowląt) monitorowanie leczenia przeprowadzane jest co miesiąc. W ramach monitorowania leczenia wykonywane są następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none">1) oznaczenie bursztynyloacetonu w „suchej” kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas;2) oznaczenie poziomu alfa-fetoproteiny;3) oznaczenie ilościowe stężenia aminokwasów w osoczu;4) morfologia krwi, z płytkami krwi;5) ALAT, AspAT;6) bilirubina całkowita i frakcje;7) fosfataza alkaliczna;8) GGTP;9) INR;10) czas protrombinowy;11) APPT;12) białko całkowite, albuminy we krwi;13) gazometria;14) sód, potas, chlorki we krwi;15) wapń, fosfor we krwi i moczu;16) mocznik, kreatynina we krwi;17) kwas moczowy we krwi i moczu;18) kreatynina w moczu;19) USG jamy brzusznej, z oceną wątroby;20) badanie oczu z użyciem lampy szczelinowej;21) konsultacja dietetyczna.
--	--	--

		<p>W przypadku wystąpienia ryzyka raka wątrobowokomórkowego konieczne jest częstsze monitorowanie wraz z wykonaniem rezonansu magnetycznego jamy brzusznej.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

LECZENIE PIERWOTNYCH NIEDOBORÓW ODPORNOŚCI (PNO) U PACJENTÓW DOROSŁYCH Z ZASTOSOWANIEM IMMUNOGLOBULINY LUDZKIEJ NORMALNEJ PODAWANEJ Z REKOMBINOWANĄ HIALURONIDAZĄ LUDZKĄ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie pierwotnego niedoboru odporności wymagającego (zgodnie z obowiązującymi kryteriami) terapii substytucyjnej z wykorzystaniem preparatów immunoglobulin (Ig), potwierdzone przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej; 2) wykluczenie innych przyczyn zaburzeń odporności; 3) stężenie IgG poniżej dolnej granicy normy dla wieku (z wyjątkiem D80.3 i D80.6); 4) wiek \geq 18 lat. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach programu lekowego lub w ramach jednorodnych grup pacjentów (JGP)</p>	<p>1. Substancja czynna: immunoglobulina ludzka normalna w podaniu z rekombinowaną hialuronidazą ludzką (Ig+rHuPH20)</p> <p>2. Sposób podania: podskórnym (SCIg)</p> <p>3. Dawkowanie:</p> <p>Dawkowanie, sposób podania i wybór preparatu powinny być ustalone indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od odpowiedzi na terapię, w aspekcie osiągnięcia odpowiednich parametrów laboratoryjnych oraz zadowalającego stanu klinicznego.</p> <p>SCIg (podanie podskórne) - dawka 0,4 - 0,8 g/kg m.c./miesiąc w odstępach od 1 -do 6 tygodni; zaleca się aby na początku leczenia odstęp między dawkami stopniowo wydłużać od podawania dawki co tydzień do podawania dawki co 3 lub 4 tygodnie; skumulowaną dawkę miesięczną Ig 10% należy podzielić na 1. tydzień, 2. tydzień itd., zgodnie z planowanymi odstępami między infuzjami produktu leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) poziom IgG, IgA, IgM, IgE w surowicy krwi, ew. podklas IgG, w zależności od wskazań klinicznych; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) poziom glukozy w surowicy krwi; 4) oznaczenie w żyłnej krwi obwodowej liczebności subpopulacji oraz ocena funkcji limfocytów, w zależności od wskazań klinicznych; 5) ocena funkcji wątroby: poziom aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP); 6) ocena funkcji nerek: ogólne badanie moczu, poziom kreatyniny w surowicy, ocena GFR; 7) poziom białka C-reaktywnego (CRP); 8) poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 9) ocena wzrostu, masy ciała oraz ciśnienia tętniczego krwi;

<p>Do programu włączani są również pacjenci, którzy uprzednio byli leczeni przetoczeniami immunoglobulin w ramach innego programu lekowego lub w ramach JGP, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii substytucyjnej z wykorzystaniem Ig spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli nie można ocenić, czy w chwili rozpoczęcia terapii substytucyjnej pacjenci spełniali kryteria włączenia do programu, to leczenie można kontynuować w ramach programu lekowego, pod warunkiem, że przeprowadzone badania lub ocena kliniczna pozwolą na potwierdzenie, że chory spełnia kryteria włączenia do programu.</p> <p>3. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) terapia substytucyjna Ig pacjentów zakwalifikowanych do programu jest prowadzona do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; 2) możliwa jest, wynosząca do 6 miesięcy przerwa dotycząca substytucji Ig, niewymagająca ponownej kwalifikacji pacjenta do udziału w programie lekowym. Decyzje odnośnie długości przerwy podejmuje specjalista immunologii klinicznej, na podstawie stanu klinicznego pacjenta oraz wybranych parametrów laboratoryjnych oznaczanych w trakcie monitorowania leczenia; 	<p>Dawkowanie powinno prowadzić do osiągnięcia poziomu IgG w wysokości co najmniej 5,0 g/l (mierzonego w surowicy przed kolejnym podaniem leku lub podczas wizyt kontrolnych).</p> <p>Podanie podskórne może mieć miejsce w warunkach domowych. W takiej sytuacji musi zostać rozpoczęte w warunkach szpitalnych, według następującego schematu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjent odbywa minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku; przed każdą wizytą określany jest poziom IgG. 2) Wizyty mają na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania SCIG -samodzielnego lub przez opiekuna prawnego 3) pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie sposobu używania sprzętu do podawania leku, techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia, 4) pacjent otrzymuje preparaty SCIG (wraz z niezbędnym sprzętem medycznym umożliwiającym podanie preparatu i środkami zabezpieczającymi jałowość procedury) w ośrodku prowadzącym terapię PNO danego pacjenta, 5) preparat do podawania podskórnego może być wydany dla celów terapii domowej na okres substytucji nie przekraczający 3 miesięcy. 	<ol style="list-style-type: none"> 10) USG, RTG, TK lub MRI (w zależności od wskazań klinicznych): klatki piersiowej, zatok obocznych nosa lub czołowych, jamy brzusznej; 11) badania wirusologiczne: HBs-antygen oraz diagnostyka HCV i HIV metodą PCR; 12) badanie wirusologiczne EBV metodą PCR w zależności od wskazania klinicznego. <p>W przypadku pacjentów nowo zakwalifikowanych do programu lekowego, lecz otrzymujących uprzednio terapię substytucyjną Ig, należy przeprowadzić badania diagnostyczne zgodnie z harmonogramem monitorowania w trakcie programu lekowego.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) poziom IgG (ew. podklas IgG, w zależności od wskazań klinicznych) w surowicy krwi, mierzony przed kolejnym podaniem lub wizytą kontrolną lub wydaniem kolejnej dawki preparatu, co 1-6 miesięcy oraz po przerwie w terapii substytucyjnej; 2) liczebność subpopulacji limfocytów w żyłnej krwi obwodowej - w zależności od wskazań klinicznych; 3) morfologia krwi z rozmazem, co 3-6 miesięcy; 4) poziom glukozy we krwi, co 3-6 miesięcy; 5) ocena funkcji wątroby: poziomy ALAT, AspAT, ALP oraz GGTP, co 3-6 miesięcy; 6) ocena funkcji nerek: ogólne badanie moczu, poziom kreatyniny, GFR, co 3-6 miesięcy; 7) poziom CRP, co 3-6 miesięcy; 8) poziom LDH, co 3-6 miesięcy; 9) masa ciała na każdej wizycie; 10) ciśnienie krwi na każdej wizycie;
--	--	---

- 3) weryfikacja wskazań do dalszej terapii substytucyjnej za pomocą Ig u danego pacjenta jest przeprowadzana raz w roku przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej.

4. Kryteria wyłączenia:

- 1) wystąpienie powikłań, stanowiących bezwzględne przeciwwskazanie do substytucyjnego leczenia Ig, stwierdzone przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej lub
- 2) negatywna weryfikacja wskazań do dalszej terapii substytucyjnej za pomocą Ig u danego pacjenta przez lekarza specjalistę immunologii klinicznej lub
- 3) brak zgody pacjenta lub jego opiekuna prawnego na kontynuację udziału w programie lekowym.

- 11) USG, RTG, TK lub MRI: klatki piersiowej, zatok obocznych nosa lub czołowych, jamy brzusznej (rodzaj badania i częstość wykonywania zależą od wskazań klinicznych);
- 12) badania wirusologiczne: HBs-antygen oraz diagnostyka HCV lub HIV metodą PCR, w zależności od wskazań klinicznych do decyzji lekarza prowadzącego
- 13) badanie wirusologiczne EBV metoda PCR w zależności od wskazania klinicznego.

3. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE CERTOLIZUMABEM PEGOL PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ, AKTYWNĄ POSTACIĄ SPONDYLOARTROPATII OSIOWEJ (SpA) BEZ ZMIAN RADIOGRAFICZNYCH CHARAKTERYSTYCZNYCH DLA ZZSK

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się:</p> <p>2.1 pacjentów z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) na podstawie kryteriów ASAS bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG (tzw. osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), ale ze zmianami typowymi w obrazie rezonansu magnetycznego (MR) i obecnym antygenem HLA B27</p> <p>i</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1) Certolizumab pegol należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p> <p>2) U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć łączne stosowanie certolizumabu pegol z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie antygeny HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości; 2) morfologia krwi; 3) płytki krwi (PLT); 4) odczyn Biernackiego (OB); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7) stężenie kreatyniny w surowicy; 8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 11) obecność antygeny HBs; 12) przeciwciała anty-HCV; 13) obecność antygeny wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 14) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 15) EKG z opisem; 16) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza brak zmian radiograficznych typowych dla ZZSK; 17) MR stawów krzyżowo-biodrowych, który potwierdza obecność aktywnych zmian zapalnych według ASAS. <p>2. Monitorowanie leczenia:</p>

<p>2.2 pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:</p> <ol style="list-style-type: none">1) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;2) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby:<ol style="list-style-type: none">a) sulfasalazyna w dawce 2-3 g/dobę lub maksymalnej tolerowanej;b) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;przez okres minimum 4 miesięcy każdym oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;3) przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce oraz co najmniej jednokrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów <p>lub</p> <p>2.3 pacjentów z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, u których wystąpił</p>		<ol style="list-style-type: none">1) Po 90 dniach (\pm 14 dni) i 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:<ol style="list-style-type: none">a) morfologię krwi;b) odczyn Biernackiego (OB);c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);d) stężenie kreatyniny w surowicy;e) AspAT i AlAToraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni). <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none">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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	---

brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.

3) Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:

3.1 w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa:

- 1) wartość wskaźnika BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$ w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;
- 2) ból kręgosłupa ≥ 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;
- 3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm:
 - a) ocena ta powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi;
 - b) w ocenie eksperta uwzględnia się:
 - obraz kliniczny choroby,
 - czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby,
 - wyniki badania wskaźników ostrej fazy,
 - wyniki badań obrazowych,
 - status aktywności zawodowej,
 - występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy,
 - współistnienie zapalenia przyczepów ścięgnistych, zajęcia narządu wzroku z częstymi

<p>zaostreniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia;</p> <p>c) ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS;</p> <p>3.2 w postaci obwodowej przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych i/lub przyczepów ścięgnistych:</p> <ol style="list-style-type: none">1) liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgnistych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych - potwierdzone w badaniu USG lub MR) – co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz2) liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgnistych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 5 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz3) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz4) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz5) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana jednokrotnie po drugim pomiarze ilości zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się:		
---	--	--

- obraz kliniczny choroby,
- czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby,
- wyniki badania wskaźników ostrej fazy,
- wyniki badań obrazowych,
- status aktywności zawodowej,
- występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy,
- współistnienie zapalenia przyczepów ścięgnistych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia.

4) Rodzaj zmian koniecznych do stwierdzenia sacroilitis w obrazie rezonansu magnetycznego:

4.1 uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych w obrazie MR wg ASAS;

4.2 jednoznaczne uwidocznienie obrzęku szpiku kostnego wykazane w sekwencji prepulsowej typu STIR lub

wykazanie osteitis w badaniu T1 post Gd, silnie sugerujące SpA i zlokalizowane w typowych miejscach anatomicznych (podchrzęstnie lub w okołostawowym szpiku kostnym);

4.3 brak spełnienia kryteriów dodatniego wyniku MR wg ASAS koniecznych do stwierdzenia sacroilitis w obrazie MR następuje w przypadku wykazania:

1) obecności wyłącznie innych zmian zapalnych, takich jak: zapalenie błony maziowej, przyczepów ścięgnistych lub torebki stawowej bez obrzęku szpiku/osteitis,

2) wyłącznie zmian strukturalnych, takich jak: złogi tłuszczu, stwardnienie (sclerosis), nadżerki lub ankyloza kostna (prawdopodobnie takie zmiany odzwierciedlają przebyte zapalenie),

<p>3) zmian strukturalnych przy braku obrzęku szpiku lub osteitis;</p> <p>4.4 liczba wymaganych sygnałów:</p> <ol style="list-style-type: none">1) jeżeli jest tylko jeden sygnał (zmiana) w każdym przekroju sugerujący aktywne zapalenie, zmiana musi być obecna co najmniej w dwóch kolejnych przekrojach,2) jeżeli jest więcej niż jeden sygnał w pojedynczym przekroju, jeden przekrój może być wystarczający. <p>5) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>6) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p> <p>3. Adekwatna odpowiedź na leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none">1) w przypadku postaci osiowej:<ol style="list-style-type: none">a) po 3 miesiącach (\pm 14 dni) terapii zmniejszenie wartości BASDAI \geq 50% lub \geq 2 jednostki		
---	--	--

<p>albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia,</p> <p>b) po 6 miesiącach (± 28 dni) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$;</p> <p>2) w przypadku postaci obwodowej:</p> <p>a) po 3 miesiącach (± 14 dni) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,</p> <p>b) po 6 miesiącach (± 28 dni) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3;</p> <p>2) brak utrzymania kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w trakcie dwóch wizyt monitorujących;</p> <p>3) niska aktywność choroby w postaci osiowej lub obwodowej zgodnie z pkt 3 ppkt 1b) lub 2b), która utrzymuje się nieprzerwanie przez okres 12-15 miesięcy;</p> <p>4) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.</p> <p>5. Czas leczenia w programie:</p>		
---	--	--

- | | | |
|---|--|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego, z zastrzeżeniem pkt 6 niniejszego programu.3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.4) Jeśli u chorego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby, należy do lekarza prowadzącego.5) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1b) lub 2b), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe. <p>6. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Pacjent, u którego zakończono leczenie w ramach programu substancją czynną leku biologicznego zastosowaną zgodnie z zapisami programu z powodu | | |
|---|--|--|

<p>uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.</p> <p>3) 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.</p>		
---	--	--

LECZENIE SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY DOLNEJ PO UDARZE MÓZGU Z UŻYCIEM TOKSYNY BOTULINOWEJ TYPU A

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) w wieku ≥ 18 roku życia, b) po przebytych niedokrwinnym lub krwotocznym udarze mózgu w okresie co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do programu, udokumentowanym wypisem ze szpitala, c) z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – $MAS \geq 2$) w obrębie stawu skokowego, d) pacjent zdolny do przyjęcia pozycji stojącej; <p>2) do programu nie kwalifikuje się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) nasilone zaburzenia połykania lub zaburzenia oddechowe, b) ciąża, 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1 Botulinum A toxin \bar{a} 100j. (Botox)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zalecana dawka w leczeniu spastyczności kończyny dolnej obejmującej staw skokowy wynosi dla jednej kończyny 300 j. podzielonych pomiędzy 3 mięśnie; 2) maksymalna dawka jednorazowa wynosi 300 j. Lek podaje się wielopunktowo w zakresach dawek zgodnych z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz zgodnie z doświadczeniem klinicznym podającego: <ol style="list-style-type: none"> a) mięsień brzuchaty łydki, głowa przysródkowa 75 j., 3 miejsca, b) mięsień brzuchaty łydki, głowa boczna 75 j., 3 miejsca, c) mięsień płaszczkowaty, 75 j., 3 miejsca, d) mięsień piszczelowy tylny 75 j., 3 miejsca; 3) częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta - maksymalnie 3 razy w okresie roku, nie częściej niż co 12 tygodni. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie neurologiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) ocena spastyczności w skali MAS, b) test oceniający stopień osłabienia siły mięśni kończyny dolnej według skali Medical Research Council (MRC) (0-5 w poszczególnych grupach mięśniowych), c) opisowa ocena zdolności przyjęcia pozycji stojącej i chodu; 2) u pacjentów przyjmujących leki antykoagulacyjne – acenokumarol lub warfarynę, wykonuje się badanie INR (dopuszczalna wartość INR w dniu podania $\leq 2,5$). <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Podczas wizyt kontrolnych, o których mowa w pkt. 3 w kolumnie „Świadczeniobiorcy”, przed podaniem pacjentowi kolejnej dawki leku wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie mierzoną w MAS (poprawa o ≥ 1 punkt), która stanowi kryterium podania kolejnych dawek leku;

<p>c) miastenia i zespół miasteniczny - na podstawie badania neurologicznego (wykonanie dodatkowych badań jedynie w uzasadnionych przypadkach),</p> <p>d) objawy uogólnionego zakażenia,</p> <p>e) obecność stanu zapalnego w obrębie planowanego miejsca podania,</p> <p>f) utrwalone przykurcze w tkankach miękkich i stawach;</p> <p>3) kwalifikacja pacjenta do programu następuje kiedy pacjent ma wyznaczony termin rozpoczęcia rehabilitacji medycznej potwierdzony przez podmiot udzielający świadczeń rehabilitacyjnych;</p> <p>4) rozpoczęcie rehabilitacji medycznej musi nastąpić najpóźniej do 4 tygodni od podania leku.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący leczenie pacjenta. Zalecany czas leczenia w ramach programu to dwa lata. Czas ten może zostać wydłużony, jednak nie więcej niż o kolejne dwa lata (łączny czas pozostawiania pacjenta w programie nie może przekraczać czterech lat).</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta przynajmniej jednego z kryteriów wyłączenia z programu, pacjent zostaje wyłączony z programu bez zbędnej zwłoki.</p> <p>3. Podawanie leku w ramach programu</p> <p>1) leczenie w programie obejmuje maksymalnie do 6 podań leku w okresie do 2 lat (lub do 12 podań w okresie do 4 lat);</p> <p>2) o liczbie podań, jaką otrzyma pacjent, decyduje lekarz prowadzący. Liczba podań leku zależy od uzyskania przez</p>	<p>1.2 Botulinum A toxin ā 500 j. i Botulinum A toxin a 300j. (Dysport)</p> <p>1) maksymalna dawka jednorazowa wynosi 1500 j.;</p> <p>2) lek podaje się wielopunktowo (z wyjątkiem małych mięśni) w zakresach dawek zgodnych z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz zgodnie z doświadczeniem klinicznym podającego:</p> <p>a) mięsień płaszczkowaty, 300 - 550 j.</p> <p>b) mięsień brzuchaty łydki, głowa przyśrodkowa 100 – 450 j.</p> <p>c) mięsień brzuchaty łydki, głowa boczna 100 – 450 j.</p> <p>d) mięsień piszczelowy tylny, 100 – 250 j.</p> <p>e) mięsień zginacz długi palców, 50 – 200 j.</p> <p>f) mięsień zginacz krótki palców, 50 – 200 j.</p> <p>g) mięsień zginacz długi palucha, 50 – 200 j.</p> <p>h) mięsień zginacz krótki palucha, 50 – 100 j.</p> <p>3) częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta - maksymalnie 3 razy w okresie roku, nie częściej niż co 12 tygodni.</p> <p>W wyjątkowo trudnych przypadkach możliwe jest podawanie leku pod kontrolą elektromiografii (EMG), stymulacji elektrycznej mięśnia lub ultrasonografii.</p>	<p>2) ocenę efektu podania leku według lekarza i według pacjenta oceniana za pomocą skali CGI – IS (Clinical Global Imperssion – Improvement Scale);</p> <p>3) test oceniający stopień osłabienia siły mięśni kończyny dolnej według skali Medical Research Council (MRC) (0-5 w poszczególnych grupach mięśniowych);</p> <p>4) opisową ocenę czynności stania i chodu;</p> <p>5) w dokumentacji medycznej pacjenta zamieszcza się informację o rodzaju i formie prowadzonej u pacjenta rehabilitacji.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
---	--	--

pacjenta dobrej odpowiedzi na leczenie, która będzie weryfikowana podczas wizyt kontrolnych:

- a) wizyta kontrolna powinna odbyć się po 4-8 tygodniach po każdorazowym podaniu leku,
- b) kolejna wizyta kontrolna bezpośrednio przed oczekiwanym kolejnym podaniem leku – najwcześniej po 12 tygodniach od podania poprzedniej dawki leku.

4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny lub którykolwiek ze składników leku;
- 2) utrwalony przykurcz kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego;
- 3) potwierdzenie miastonii lub zespołu miastenicznego;
- 4) objawy uogólnionego zakażenia;
- 5) ciężkie zaburzenia połykania i oddychania;
- 6) ciąża lub karmienie piersią;
- 7) wystąpienie stanu zapalnego w okolicy miejsca podania;
- 8) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze stosowanie leku;
- 9) wszczepienie pompy baklofenowej;
- 10) przyjmowanie leków hamujących transmisję nerwowo-mięśniową (np. aminoglikozydy);
- 11) powstanie oporności na lek;
- 12) brak rehabilitacji pacjenta w okresie między kolejnymi podaniami leku (co najmniej raz w ciągu każdych 12 miesięcy leczenia);
- 13) brak odpowiedzi na leczenie w dwóch kolejnych sesjach podania leku.

Pacjenta uznaje się za odpowiadającego na leczenie, gdy po podaniu dwóch kolejnych dawek leku doszło u niego do spadku napięcia mięśniowego o ≥ 1 punkt w skali MAS względem wartości wyjściowych.		
---	--	--

LENALIDOMID W LECZENIU PACJENTÓW Z ANEMIĄ ZALEŻNĄ OD PRZETOCZEŃ W PRZEBIEGU ZESPOŁÓW MIELODYSPLASTYCZNYCH O NISKIM LUB POŚREDNIM-1 RYZYKU, ZWIĄZANYCH Z NIEPRAWIDŁOWOŚCIĄ CYTOGENETYCZNĄ W POSTACI IZOLOWANEJ DELECJI 5q

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia lenalidomidem Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, z anemią zależną od przetoczeń (brak 8 kolejnych tygodni bez transfuzji w ciągu 16 tygodni przed kwalifikacją do programu) w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, są kwalifikowani pacjenci z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, leczeni lenalidomidem w ramach innego sposobu finansowania terapii do czasu zakontraktowania przedmiotowego programu przez oddziały NFZ.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.</p>	<p>1. Dawkowanie: Zalecana dawka początkowa lenalidomidu: 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28 - dniowych cyklach. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>UWAGA: Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 210 mg.</p>	<p>1. Badania dodatkowe przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi; 2) AspAT, AlAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny <p>Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zajść w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia Badania kontrolne, w szczególności morfologia krwi i test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, powinny być wykonywane przed każdym cyklem leczenia zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Zaleca się wykonanie badania morfologii krwi dwa tygodnie po rozpoczęciu terapii. Co 6 miesięcy: badanie cytogenetyczne.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p>

3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo

- 1) bezwzględna liczba neutrofilii $<0,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<25 \times 10^9/l$;
- 2) ciąża;
- 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);
- 4) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4. Kryteria zakończenia udziału w programie

- 1) brak co najmniej minimalnej odpowiedzi ze strony komórek erytroidalnych po 4 cyklach leczenia, tj. zmniejszenia o co najmniej 50% zapotrzebowania na transfuzje w odniesieniu do ilości przetoczeń wykonanych w okresie 16 tygodni poprzedzających włączenie pacjenta do programu;
- 2) ponowne uzależnienie od przetoczeń kkcż lub wzrost zapotrzebowania na przetoczenia kkcż;
- 3) wystąpienie toksyczności na nieakceptowalnym poziomie, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 4) progresja choroby podstawowej (MDS);
- 5) ciąża.

- 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE WRODZONYCH ZESPOŁÓW AUTOZAPALNYCH

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><i>Kwalifikacji pacjentów do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o analizę dokumentacji nadesłanej przez świadczeniodawcę..</i></p> <p>1.1 Kryteria kwalifikacji</p> <p>Wrodzone zespoły autozapalne</p> <p>a) okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym:</p> <p>a. noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease); inna nazwa: przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome),</p> <p>b. zespół Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome);</p> <p>c. zespół rodzinnej pokrzywki indukowanej przez zimno (FCAS, ang. Familial Cold</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawkę anakinry należy dostosować indywidualnie dla danego pacjenta, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>a) Badania obowiązkowe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. OB, CRP, surowiczy amyloid (SAA), prokalcytonina, ferrytyna, 2. morfologia krwi pełna z rozmazem, 3. układ krzepnięcia: APTT, INR; D-dimery, fibrynogen, 4. próby wątrobowe: AlAT, AspAT; GGTP, 5. kreatynina, mocznik w surowicy; klirens kreatyniny, 6. albuminy; proteinogram, 7. ocena ciśnienia tętniczego, 8. badanie ogólne moczu, 9. badania serologiczne w kierunku zakażeń HBV, HCV, 10. RTG klatki piersiowej, 11. USG jamy brzusznej. <p>b) Badania opcjonalne, w zależności od wskazań klinicznych lub zgodnie z zaleceniami Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. konsultacja laryngologiczna lub konsultacja laryngologiczna z badaniem słuchu, 2. konsultacja neurologiczna lub konsultacja neurologiczna z badaniem obrazowym (USG OUN i/lub MRI OUN), 3. badanie okulistyczne (odcinek przedni i dno oka),

- Autoinflammatory Syndrome).
- b) inne wrodzone zespoły autozapalne:
 - a. TRAPS;
 - b. FMF, po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny;
 - c) poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL1
 - a. zespół Schnitzler;
 - d) Amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych.

1.2 Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

1.2 Kryteria wyłączenia

- a) nieakceptowane działania niepożądane lub nadwrażliwość na anakinrę,
- b) stwierdzenie nieskuteczności leczenia,
- c) ciężka niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) – jeżeli jest to uzasadnione klinicznie w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego,
- d) rezygnacja pacjenta z leczenia lub brak współpracy z pacjentem.

- 4. ocena kardiologiczna lub ocena kardiologiczna z ECHO serca,
- 5. konsultacja stomatologiczna,
- 6. DZM na białko.

2. Monitorowanie leczenia

Monitorowanie terapii należy przeprowadzać co 3-6 miesięcy (zależnie od wieku pacjenta, jego stanu klinicznego i odpowiedzi na leczenie)

a) Badania obowiązkowe

- 1. OB, CRP, surowicy amyloid (SAA),
- 2. morfologia krwi pełna z rozmazem,
- 3. układ krzepnięcia: APTT, INR; D-dimery, fibrynogen,
- 4. próby wątrobowe: AlAT, AspAT; GGTP,
- 5. kreatynina, mocznik w surowicy; klirens kreatyniny,
- 6. badanie ogólne moczu; białko i mikroalbuminuria w moczu,
- 7. ocena ciśnienia tętniczego.

Badania kontrolne w monitorowaniu leczenia wymienione w punktach 1-6 należy przeprowadzać nie rzadziej niż raz na 8 tygodni w pierwszych 6 miesiącach leczenia i nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w kolejnych.

b) Badania opcjonalne, w zależności od wskazań klinicznych lub zgodnie z zaleceniami Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego

- 8. konsultacja laryngologiczna lub konsultacja laryngologiczna z badaniem słuchu,
- 9. konsultacja neurologiczna lub konsultacja neurologiczna z badaniem obrazowym (USG OUN i/lub MRI OUN),
- 10. badanie okulistyczne (odcinek przedni i dno oka).

		<p>Badania kontrolne wymienione w punktach 8-10 należy przeprowadzać nie rzadziej niż raz na 12 miesięcy w zależności od stwierdzanych u pacjenta objawów klinicznych oraz nieprawidłowości w badaniach dodatkowych stwierdzonych w trakcie kwalifikacji do leczenia.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;3) przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

LECZENIE IDIOPATYCZNEGO WŁÓKNIENIA PŁUC

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem pirfenidonu

1. Kryteria kwalifikacji

Do leczenia pirfenidonem kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- 1) Wiek powyżej 18. roku życia;
- 2) Rozpoznanie idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości – TKWR; po uprzednim wykluczeniu znanych przyczyn włóknienia płuc przez lekarza specjalistę chorób płuc;
- 3) W przypadku gdy badanie TKWR nie było wystarczające do postawienia diagnozy, konieczna jest ocena histopatologiczna materiału pobranego w czasie chirurgicznej biopsji płuca;
- 4) FVC powyżej 50% wartości należnej;
- 5) DLco powyżej 30%;

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie w programie prowadzone jest do czasu spełnienia przez świadczeniobiorcę któregokolwiek kryterium wyłączenia z programu.

1. Dawkowanie

Sposób dawkowania pirfenidonu oraz ewentualne przerwanie leczenia prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

1. Badania przy kwalifikacji

- 1) Spirometria;
- 2) Oznaczenie pojemności dyfuzyjnej CO (DLco);
- 3) TKWR klatki piersiowej (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości);
- 4) Chirurgiczna biopsja płuc z oceną (badanie nieobligatoryjne) ;
- 5) Gazometria krwi lub pulsoksymetria;
- 6) Aktywność AlAT i AspAT, bilirubina w surowicy, wskaźnik protrombinowy;
- 7) Klirens kreatyniny endogennej;
- 8) Morfologia krwi.

2. Monitorowanie leczenia

- 1) Badania oceniające czynność układu oddechowego i skuteczność leczenia wykonywane co 6 miesięcy;
 - a) Spirometria;
 - b) DLco
 - c) Gazometria krwi lub pulsoksymetria;

<p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Progresa choroby definiowana jako obniżenie FVC o co najmniej 10% w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia, a następnie co 6 miesięcy, potwierdzone w dwóch badaniach spirometrycznych wykonanych w odstępie 2-4 tygodni mierzona co 6 miesięcy leczenia. 2) Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) Obrzęk naczynioruchowy podczas stosowania pirfenidonu w wywiadzie; 4) Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy; 5) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub krańcowa niewydolność wątroby; 6) Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) lub krańcowa niewydolność nerek wymagająca dializoterapii; 7) Ciąża i karmienie piersią; 8) Inne ciężkie i źle rokujące choroby np. aktywna choroba nowotworowa, ciężka niewydolność serca. 9) Brak zgody na leczenie 		<ol style="list-style-type: none"> 2) TKWR klatki piersiowej co 12 miesięcy; 3) Badania oceniające funkcję wątroby w czasie terapii: <ol style="list-style-type: none"> a) Aktywność AlAT i AspAT oraz stężenie bilirubiny co miesiąc w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące; 4) Morfologia krwi co 6 miesięcy. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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.
Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu		
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> a) wiek ≥ 18 lat; b) rozpoznanie idiopatycznego włóknienia płuc (IPF), na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości – TKWR; po uprzednim wykluczeniu znanych przyczyn włóknienia płuc przez lekarza specjalistę chorób płuc; 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania prowadzone są zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) – jeśli nie była wykonana w ciągu ostatnich 12 miesięcy; 2) w razie trudności diagnostycznych, w oparciu jedynie o obraz uzyskany w tomografii komputerowej, ocena próbek materiału histologicznego pochodzących z biopsji płuc;

- c) w przypadku gdy badanie TKWR nie było wystarczające do postawienia diagnozy, konieczna jest ocena histopatologiczna materiału pobranego w czasie chirurgicznej biopsji płuca;
- d) FVC \geq 50% wartości należnej;
- e) pojemność dyfuzyjna płuc DL_{CO} powyżej 30%;
- f) brak przeciwwskazań do stosowania leku, tj.:
 - a. nadwrażliwość na lek,
 - b. ciąża,
 - c. karmienie piersią,
 - d. inne przeciwwskazania określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie należy kontynuować aż nie wystąpi którekolwiek z kryteriów wyłączenia z programu.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby definiowana jako obniżenie FVC o co najmniej 10% w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia, a następnie co 6 miesięcy, potwierdzone w dwóch badaniach spirometrycznych wykonanych w odstępie 2-4 tygodni mierzona co 6 miesięcy leczenia.
- 2) nadwrażliwość na nintedanib lub substancje pomocnicze;
- 3) ciąża lub karmienie piersią;
- 4) przeciwwskazania określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 5) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia uniemożliwiającej jego kontynuację, wznowienie leczenia jest uwarunkowane ustąpieniem objawów

- 3) badanie spirometryczne;
- 4) badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach - DL_{CO}
- 5) morfologia krwi;
- 6) oznaczenie stężenia kreatyniny, oznaczenie stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej, oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wskaźnika protrombinowego;
- 7) 12-odprowadzeniowe EKG.

2. Monitorowanie leczenia

- 1) badanie spirometryczne co 6 m-cy;
- 2) gazometria krwi lub pulsoksymetria co 6 m-cy;
- 3) badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach - DL_{CO} co 6 m-cy;
- 4) morfologia krwi co 6 miesięcy,
- 5) badanie czynności wątroby (aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny) przy każdej wizycie;
- 6) 12-odprowadzeniowe EKG co 6 m-cy.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

<p>toksyczności zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>6) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.</p>		<p>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.</p>
---	--	---

LECZENIE ZABURZEŃ MOTORYCZNYCH W PRZEBIEGU ZAAWANSOWANEJ CHOROBY PARKINSONA

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Zaburzeń Motorycznych w Przebiegu Choroby Parkinsona, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Leczenie lewodopą podawaną z karbidopą</p> <p>1.1 Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie choroby Parkinsona wg powszechnie przyjętych kryteriów UKPDS Brain Bank Criteria; 2) czas trwania choroby powyżej 5 lat; 3) zaawansowana postać choroby, tj. stany off i/lub on z uciążliwymi dyskinezami trwające co najmniej 50% czasu aktywności dobowej pacjenta, udokumentowany zapisami w dzienniczku Hausera; 4) potwierdzona skuteczność stosowania lewodopy we wcześniejszym leczeniu; 5) wyczerpanie możliwości prowadzenia skutecznej terapii co najmniej dwoma lekami doustnymi o różnych mechanizmach działania lub wystąpienie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tych leków; 6) obecność przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu; 7) codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna, który będzie w stanie obsłużyć PEG oraz pompę; 8) Ocena nastroju w skali Becka oraz badanie psychologiczne – ocena funkcji poznawczych wg. Kryteriów rozpoznania otępienia w chorobie Parkinsona (Emre et al. Mov Disord 2007). 	<p>1. Leczenie lewodopą podawaną z karbidopą</p> <p>1.2 Sposób podania:</p> <p>za pomocą specjalnej pompy, w postaci ciągłego wlewu dojelitowego, przez przeskorną gastrostomię (PEG)</p> <p>1.3 Dawkowanie:</p> <p>W ramach programu dawkowanie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>W okresie dostosowania dawki, lewodopa z karbidopą są podawane w postaci ciągłego wlewu dojelitowego przez sondę nosowo-dwunastniczą lub nosowo-dojelitową, w zmiennej dawce, zależnej od potrzeby klinicznej. W tym czasie określa się reaktywność choroby na tę formę terapii i ustala właściwą dawkę.</p> <p>Po ostatecznym zakwalifikowaniu chorego do objęcia programem terapeutycznym podaje się lewodopę z karbidopą w postaci ciągłego wlewu dojelitowego za pomocą zewnętrznej</p>	<p>1. Leczenie lewodopą podawaną z karbidopą</p> <p>1.1 Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ocena stanu ruchowego (czas spędzany w stanie off/on z uciążliwymi dyskinezami); 2) ocena neuropsychologiczna zaburzeń nastroju (kwestionariusz Becka); 3) ocena zaburzeń poznawczych (skala Addenbrooke's Cognitive Examination); 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) próby wątrobowe (AspAT, AlAT); 6) badanie układu krzepnięcia; 7) wynik MRI głowy z ostatnich 12 miesięcy; 8) kwalifikacja przez chirurga / gastroenterologa do PEG. <p>1.2 Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem, co 6 miesięcy; 2) AspAT, AlAT, co 6 miesięcy; 3) Ocena stanu ruchowego (czas spędzany w stanie off / on z uciążliwymi dyskinezami) co 3 miesiące w pierwszym roku terapii, a następnie co 6 miesięcy; 4) badanie neuropsychologiczne, tj: <ol style="list-style-type: none"> a) ocena nastroju (kwestionariusz Becka), co 6 mies.; b) ocena zaburzeń poznawczych (skala Addenbrooke's Cognitive Examination), co 12 mies.;

1.2 Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:

- 1) Ciężka depresja w skali Becka lub znaczne nasilenie dysfunkcji poznawczych, uniemożliwiająca dalszą współpracę chorego, a tym samym skuteczną kontynuację terapii;
- 2) Przeciwwskazania do stosowania systemu DuoDopa zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

1.3 Czas leczenia w programie:

Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów zaprzestania udziału w programie.

1.4 Kryteria zaprzestania udziału w programie:

- 1) Brak potwierdzonej skuteczności leczenia w czasie wstępnego okresu oceny skuteczności, trwającego do 7 dni, podczas którego ustala się w ramach hospitalizacji, czy ciągły wlew dojelitowy lewodopy z karbidopą, podawanych w postaci żelu przez sondę nosowo-dwunastniczą lub nosowo-dojelitową, przynosi pożądaną efekt kliniczny oraz ustala się wstępną dawkę leku. Pożądaną efekt kliniczny zdefiniowano jako redukcję o co najmniej 30% czasu spędzanego w stanie off lub w stanie on z uciążliwymi dyskinezami;
- 2) Niedające się opanować powikłania chirurgiczne, związane z PEG;
- 3) Rezygnacja pacjenta;
- 4) Dyskwalifikacja z powodu działań niepożądanych;
- 5) Utrata skuteczności leczenia mimo prób dostosowania dawek leku, w okresie 6 mies. od implantacji systemu.

2. Leczenie apomorfina

2.1 Kryteria kwalifikacji

Do programu kwalifikowani są pacjenci z chorobą Parkinsona, spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:

- 1) wiek >18. r.ż.;
- 2) rozpoznana idiopatyczna postać choroby Parkinsona według

pompy, przez gastrostomię (PEG), w dawce ustalonej podczas leczenia w okresie wstępnym.

Dawka dobową leku zawartą jest z reguły w jednej kasetce o pojemności 100 ml. W rzadkich przypadkach konieczne może być podanie większej dawki leku.

2. Leczenie apomorfina

Ciągła infuzja podskórna apomorfiny (fiolki 100 mg/20 ml):

1. Dawka początkowa 1 mg/godz.(0,2 ml/godz.). Dawkę początkową zwiększa się w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie;
2. Zwiększenie szybkości infuzji nie przekracza 0,5 mg/godz. i następuje w odstępach nie mniejszych niż 4 godz.;
3. W programie zwykle stosuje się dawkę od 1 mg/godz. do 4 mg/godz. (od 0,2 ml/godz. do 0,8 ml/godz.);
4. Wlew stosuje się w stanie czuwania pacjenta, nie zaleca się stosowania infuzji 24-godz.;
5. Miejsce wkłucia infuzji zmienia się co 12 godz. w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji skórnych;
6. Maksymalna dobową dawką apomorfiny nie powinna przekraczać 100 mg.

5) ocena PEG przez chirurga / gastroenterologa, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące;

6) korekta dotychczasowego leczenia: odstawienie lub dodanie innych leków lub korekta dawki DuoDopy, doraźnie w miarę potrzeby;

7) radiologiczna ocena położenia cewnika w jelicie we wstępnym okresie leczenia oraz po założeniu PEG.

2. Leczenie apomorfina

2.1 Badania przy kwalifikacji

- 1) ocena stanu pacjenta w skali:
 - a) UPDRS część III-IV - ocena zaburzeń ruchowych i zaburzeń okresu późnego;
 - b) Becka - ocena nastroju;
- 2) Ocena funkcji poznawczych (stopień otępienia) w ocenie psychologa;
- 3) w ramach kwalifikacji pacjenta do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:
 - a) morfologia krwi z rozmazem;
 - b) aminotransferaza asparaginowa AspAT;
 - c) aminotransferaza alaninowa AIAT;
 - d) poziom kreatyniny i mocznika w surowicy;
 - e) badanie mające na celu wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym;
 - f) badanie EKG;
 - g) badanie CRP.

2.2 Monitorowanie leczenia apomorfina

- 1) monitorowanie leczenia obejmuje ocenę stanu pacjenta w skali ruchowej (Część III) UPDRS (*United Parkinson's Disease Rating Scale*). Pierwsza ocena efektywności leczenia apomorfina następuje po 3 miesiącach od

przyjętych kryteriów (*United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank Criteria*),

- 3) zaawansowana choroba Parkinsona - stadium ≥ 3 według skali Hoehn i Yahr, z fluktuacjami ruchowymi, które utrzymują się mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego (stany *off* łącznie \geq połowy czasu aktywności dobowej pacjenta) za pomocą doustnych leków przeciw chorobie Parkinsona;
- 4) czas trwania choroby co najmniej 5 lat od początku objawów;
- 5) brak przeciwwskazań do stosowania apomorfiny, wynikających z:
 - a) istotnych klinicznie zaburzeń psychiatrycznych stwierdzonych w wywiadzie;
 - b) istotnych klinicznie objawów hipotonii ortostatycznej;
 - c) istotnych klinicznie zaburzeń rytmu serca;
- 6) obecność przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora do głębokiej stymulacji mózgu;
- 7) uzyskanie pisemnej zgody na leczenie;
- 8) współpraca pacjenta lub jego opiekuna w trakcie terapii.

2.2 Określenie czasu leczenia w programie:

Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu. Nie ma zaleceń dotyczących maksymalnego okresu leczenia, jednak ze względu na przewlekły charakter choroby, leczenie może trwać kilka lat.

2.3 Kryteria wyłączenia

- 1) brak zgody chorego;
- 2) ciężka depresja;
- 3) brak współpracy pacjenta lub opiekuna;
- 4) niepełna lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie, tj. nie osiągnięcie w ciągu 3 miesięcy leczenia obu poniższych parametrów:
 - a) poprawy w stanie *on* w stosunku do stanu *off*, wyrażającej się obniżeniem wyniku III części skali UPDRS o co najmniej 20% po ustaleniu dawki optymalnej;
 - b) skrócenia łącznego okresu stanów *off* o co najmniej 50%;

W czasie prowadzenia leczenia apomorfiną modyfikuje się, stosownie do potrzeb, dawki leków doustnych.

Niezbędne jest ustalone podawanie pacjentowi domperidonu w dawce zazwyczaj 20 mg trzy razy na dobę. Terapię domperidonem należy rozpocząć dzień przed rozpoczęciem terapii apomorfiną oraz kontynuować tak, aby łączny okres przyjmowania domperidonu trwał od 3 do maksymalnie 7 dni.

włączenia pacjenta do programu. Terapię uznaje się za skuteczną, gdy po 3 miesiącach leczenia osiągnięte są łącznie następujące parametry:

- a) uzyskanie poprawy w stanie *on* w stosunku do stanu *off*, wyrażającej się obniżeniem wyniku III części skali UPDRS o co najmniej 20% po ustaleniu dawki optymalnej;
- b) skrócenie łącznego okresu stanów *off* o co najmniej 50%.

W trakcie kontynuacji leczenia, po osiągnięciu parametrów określonych w ust. 2 pkt 1. lit a i b, konieczne jest utrzymanie poziomu parametrów zgodnego z definicją odpowiedzi na leczenie,

- 2) monitorowanie obejmuje również wykonanie po 30 dniach od pierwszego podania apomorfiny następujących badań:
 - a) morfologia krwi z rozmazem;
 - b) badanie ogólne moczu;
 - c) odczyn Biernackiego OB;
 - d) aminotransferaza asparaginowa AspAT;
 - e) aminotransferaza alaninowa AIAT;
 - f) poziom kreatyniny i mocznika w surowicy;
 - g) poziom bilirubiny;
 - h) badanie EKG.
- 4) ocena poprawy stanu pacjenta w skali ruchowej (Część III) UPDRS odbywa się nie rzadziej niż co 3 miesiące.
- 5) kontrola stanu pacjenta co miesiąc w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące;
- 6) po ustaleniu sposobu dawkowania powtarza się co 12 miesięcy badania:
 - a) morfologia krwi z rozmazem;
 - b) aminotransferaza asparaginowa AspAT
 - c) aminotransferaza alaninowa AIAT;

- 5) pogorszenie w trakcie kontynuacji leczenia osiągniętego poziomu sprawności określonej w definicji odpowiedzi na leczenie;
- 6) wystąpienie nadwrażliwości na chlorowodrek apomorfiny lub substancje pomocnicze;
- 7) chorzy, u których występuje odpowiedź *on* na lewodopę zakłócona ciężkimi dyskinezami lub dystonią;
- 8) dyskwalifikacja z powodu działań niepożądanych;
- 9) rezygnacja pacjenta.

2.4 Przeciwwskazania do włączenia do programu:

- 1) nadwrażliwość na pochodne morfiny lub substancje pomocnicze produktu;
- 2) jednoczesne leczenie za pomocą wlewów dojelitowych lewodopy;
- 3) atypowy parkinsonizm;
- 4) nasilone otępienie;
- 5) depresja oddechowa;
- 6) klinicznie istotne zaburzenia psychiatryczne;
- 7) klinicznie istotna hipotonia ortostatyczna;
- 8) niestabilne, klinicznie istotne choroby:
 - a) sercowo-naczyniowe;
 - b) wątroby;
 - c) nerek;
 - d) hematologiczne;
- 9) ciąża i karmienie piersią

- d) poziom kreatyniny i mocznika w surowicy;
- e) badanie EKG
- f) badanie CRP.

7) Monitorowanie obejmuje również konsultacje neuropsychologiczne w celu oceny wpływu terapii na funkcje poznawcze, przeprowadzane po roku terapii, a następnie z częstotnością 1/rok – decyzję o zasadności ich przeprowadzania podejmuje lekarz prowadzący w oparciu o stan kliniczny chorego.

3. 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE RYTUKSYMABEM CIĘŻKIEJ PĘCHERZYCY OPORNEJ NA IMMUNOSUPRESJĘ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Do programu mogą być zakwalifikowani pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z ciężką pęcherzycą oporną na leczenie immunosupresyjne:</p> <p>a) grupa I (tzw. corticosteroid-refractory PV) – chorzy z nowo wykrytą pęcherzycą, którzy nie odpowiedzieli (tj. zmiany nie uległy wygojeniu) w ciągu 12 tygodni na leczenie prednizonem w dawce 1,5 mg/kg m.c. w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym (np. azatiopryną);</p> <p>b) grupa II (tzw. corticosteroid-dependent PV) – chorzy z nawrotową pęcherzycą, kiedy do nawrotów dochodzi po leczeniu podstawowym, niezależnie od dawek podtrzymujących leków immunosupresyjnych;</p> <p>c) grupa III – nowo wykryta pęcherzyca u chorych z przeciwwskazaniem do terapii ogólnej kortykosteroidami (np. wysoka, oporna na leczenie cukrzyca, wysokie nadciśnienie tętnicze, zaawansowany wiek i zły stan ogólny), oraz złej tolerancji kortykosteroidów (np.: ogólne zmęczenie, rozdrażnienie, zaburzenia koncentracji i snu, zaburzenia psychiczne itp.), którzy kwalifikują się do leczenia rytuksymabem w monoterapii;</p> <p>d) grupa IV – pęcherzyca paraneoplastyczna.</p> <p>2) Zgłoszenia chorego do programu dokonuje lekarz dermatolog prowadzący pacjenta, który posiada</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>2 g rytuksymabu dożylnie należy podać w dwóch dawkach podzielonych w odstępie 2 tygodni.</p> <p>W przypadku nawrotu pęcherzycy należy podać jednorazowo 500 mg rytuksymabu dożylnie.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>1) bezpośrednie badanie IF skóry;</p> <p>2) badanie poziomu przeciwciał (pośrednia immunofluorescencja z określeniem miana, EUROIMMUN na substracie scalonym, ELISA z antygenami pęcherzyc);</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) badanie ogólne moczu;</p> <p>5) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>7) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>8) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>9) stężenie mocznika w surowicy;</p> <p>10) stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy;</p> <p>11) proteinogram;</p> <p>12) poziom albumin;</p> <p>13) RTG klatki piersiowej (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>14) konsultacje lekarskie w kierunku ognisk „siejących” (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna);</p> <p>15) wykluczenie ciąży (test ciążowy) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>16) badanie HIV, HCV, HBS, TBC;</p> <p>17) USG jamy brzusznej.</p>

odpowiednią dokumentację dotychczasowego leczenia. Pacjent jest następnie kwalifikowany do programu przez Krajowy Zespół Ekspertów ds. Dermatologii przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie dermatologii i wenerologii.

2. Kryteria ponownego włączenia do programu:

Pacjent, u którego uzyskano remisję pęcherzycy lub znaczącą poprawę przez okres minimum roku i u którego stwierdzono kliniczny i immunologiczny nawrót choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu po wykluczeniu ognisk infekcji (do decyzji lekarza prowadzącego)

Pacjent zostanie poddany leczeniu rytuksymabem w jednorazowej dawce 500 mg.

3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:

- 1) wiek poniżej 18 lat;
- 2) ciąża;
- 3) okres karmienia piersią;
- 4) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;
- 5) infekcja HIV;
- 6) niekontrolowane infekcje;
- 7) aktywne WZW typu C;
- 8) ciężka niewydolność krążenia.

4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) reakcja alergiczna na lek;
- 2) zakażenie o ciężkim przebiegu;
- 3) ciąża;
- 4) zaburzenia hematologiczne.

2. Monitorowanie leczenia:

- 1) w celu oceny skuteczności leczenia należy wykonywać ocenę objawów chorobowych (za pomocą międzynarodowego kwestionariusza tzw. PDAI-Pemphigus disease activity index);
- 2) przy każdej wizycie w przypadku kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (test ciążowy);
- 3) co każde 3 miesiące od podania rytuksymabu należy wykonać badanie poziomu przeciwciał (immunofluorescencja lub ELISA);
- 4) W dziesiątej dobie od podania pierwszej dawki rytuksymabu, a następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie raz na 3 miesiące należy wykonać poniższe badania:
 - a) morfologia krwi z rozmazem;
 - b) CRP;
 - c) badanie ogólne moczu (ewentualnie posiew moczu).
- 5) Raz w miesiącu przez okres pierwszych 3 miesięcy leczenia rytuksymabu, a następnie raz na 3 miesiące należy wykonać następujące badania:
 - a) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
 - b) aminotransferaza alaninowa (AlAT);
 - c) stężenie bilirubiny w surowicy;
 - d) stężenie kreatyniny w surowicy;
 - e) stężenie mocznika w surowicy;
 - f) badanie poziomu glukozy.

3. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego

		<p>Funduszu Zdrowia;</p> <ol style="list-style-type: none">2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopochodnych (ludzkich) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Substancja czynna finansowana w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień –koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (rFVIIIc) lub koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIXc).</p>	<p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-3 razy w tygodniu,</p> <p>b) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem.</p> <p>2) koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (rFVIIIc):</p> <p>a) wszystkie grupy wiekowe dzieci – 25-65 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 3-5 dni.</p> <p>3) czynnik IX osoczopochodny: 25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1 raz w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p>4) koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIXc):</p> <p>a) 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c. co tydzień lub b) 100 jednostek międzynarodowych/kg m.c. co 10 dni.</p> <p>Dostosowanie odstępu pomiędzy dawkami i wielkość dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi</p>	<p>1. W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania:</p> <p>1) badania przesiewowe:</p> <p>a) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), b) czas protrombinowy (PT), c) czas trombinowy (TT);</p> <p>2) wykonanie testu korekcji osoczem prawidłowym;</p> <p>3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWFRCo), XI, XII;</p> <p>4) antygen czynnika von Willebranda (vWFAg);</p> <p>5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen);</p> <p>6) wykonanie badań wirusologicznych: HBsAg i antyHCV, a w przypadku dodatniego wyniku – odpowiednio HBV PCR i/lub HCV PCR;</p> <p>7) morfologia krwi.</p> <p>W związku z realizacją modułów programu, inne niż wymienione w pkt 1- 7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p>

<p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – rekombinowany czynnik krzepnięcia o przedłużonym działaniu (rFVIIIc, rFIXFc). <p>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A lub B, po wystąpieniu wylewów do stawów.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFVIIIc, rFIXFc). <p>2.2. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dla grupy określonej w ust. 1.1. – czynniki osoczopochodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji; 2) dla grupy określonej w ust. 1.2. – czynnik rekombinowany o przedłużonym działaniu (rFVIIIc, rFIXFc). <p>3. Objęcie programem wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez</p>	<p>pacjenta.</p> <p>Niektórym pacjentom, u których choroba jest dobrze opanowana na podstawie schematu podawania produktu co 10 dni, można podawać produkt w odstępach co 14 dni lub dłuższych.</p> <p>Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.</p> <p>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) czynnik VIII: <ol style="list-style-type: none"> a) dzieci do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2-3 razy w tygodniu, b) dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 3 razy w tygodniu. 2) koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (rFVIIIc): <ol style="list-style-type: none"> a) wszystkie grupy wiekowe dzieci – 25-65 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 3-5 dni. 3) czynnik IX: 25-50 jednostek międzynarodowych/kg m.c., 2 razy w tygodniu. 4) koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIXFc): <ol style="list-style-type: none"> a) 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c. co tydzień lub <ol style="list-style-type: none"> b) 100 jednostek międzynarodowych/kg m.c. co 10 dni. <p>Dostosowanie odstępu pomiędzy dawkami i wielkość dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi pacjenta.</p> <p>Niektórym pacjentom, u których choroba jest dobrze opanowana na podstawie schematu podawania produktu co 10 dni, można podawać produkt w odstępach co 14</p>	<p>2.1. Ocena skuteczności leczenia</p> <p>W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) RTG stawów - nie częściej niż raz w roku; 2) USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku; 3) NMR - w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów. <p>2.2. W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.</p> <p>Badania w monitorowaniu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) aminotransferaza alaninowa (AlAT) co najmniej raz w roku; 2) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku; 3) obecność przeciwciał anti-HBs; 4) obecność antygeny HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anti-HBs), u dodatknych przeciwciała anti-HBc i anti HBe, DNA HBV; 5) przeciwciała anti-HCV (raz w roku), u dodatknych RNA HCV; 6) przeciwciała anti-HIV (w uzasadnionych przypadkach), u dodatknych RNA HIV; 7) USG naczyń w okolicy dojsicia żylnego, nie rzadziej niż raz w roku; 8) badanie ogólne moczu. <p>2.3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT); 2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w
--	--	--

realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.

Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 18 roku życia:

- 1) pacjenci z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowani na podstawie decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B;
- 2) pacjenci uprzednio zakwalifikowani do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miała miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.

4. Kryteria wyłączenia

Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).

5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta - uprzednio zakwalifikowanego – w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):

- 1) stwierdzenie obecności nowo powstałego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymywanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;
- 2) ukończenie 18 roku życia.

6. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

dni lub dłuższych.

Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.

3. U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII lub IX lub rekombinowanego czynnika VIII o przedłużonym działaniu (rFVIIIc) lub czynnika IX o przedłużonym działaniu (rFIXc) do zabiegu, według schematu:

- 1) pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 8-12 godzin;
- 2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/ kg m.c., co 12-24 godziny;
- 3) szósta doba jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.;
- 4) dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.

Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nieskuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.

dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).

2.4. Oznaczanie inhibitora:

- 1) do 150 przetoczeń - co 3 miesiące lub po każdym 10 przetoczeniach;
- 2) powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy;
- 3) w momencie zmiany produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;
- 4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce.

W przypadku niewykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane zgodnie z powyższym opisem.

W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczania inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia hemofilii).

3. Monitorowanie programu

- 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.
- 2) Uzupełnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE ATYPOWEGO ZESPOŁU HEMOLITYCZNO-MOCZNICOWEGO (aHUS)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	Schemat dawkowania	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>1. Kryteria włączenia</p> <p>Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-mocznicowego, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>Do leczenia ekulizumabem kwalifikowani są pacjenci z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym:</p> <p>1) pacjenci z aHUS z następującymi objawami mikroangiopatii zakrzepowej:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) trombocytopenia oraz hemoliza: liczba płytek $<150 \times 10^9/L$ lub $\geq 25\%$ spadek w stosunku do stanu wyjściowego i podwyższone stężenie LDH lub rozpad krwinek czerwonych (obecność schistocytów) lub niskie stężenie haptoglobiny lub anemia hemolityczna</p> <p style="margin-left: 20px;">lub</p> <p style="margin-left: 20px;">b) biopsja tkankowa potwierdzająca mikroangiopatię zakrzepową</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie preparatu ekulizumab zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) aktywność ADAMTS13; 2) badanie STEC (PCR lub hodowla bakteryjna); 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) Test Coombsa; 8) aminotransferaza asparaginowa (AspAT); 9) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 10) bilirubina całkowita; 11) bilirubina frakcje; 12) fosfataza alkaliczna; 13) badanie ogólne moczu; 14) stężenie kreatyniny; 15) stężenie mocznika; 16) stężenie kwasu moczowego; 17) w przypadku występowania u pacjentów: <ol style="list-style-type: none"> a) objawów neurologicznych <ul style="list-style-type: none"> - rezonans magnetyczny z angiografią lub - tomografia komputerowa ośrodkowego układu nerwowego;

<p>oraz</p> <p>c) związane z mikroangiopatią zakrzepową uszkodzenie narządów:</p> <ul style="list-style-type: none">- zaburzenia czynności nerek potwierdzone poziomem kreatyniny w surowicy >górna granica normy dla wieku lub hemodializa lub proteinuria lub albuminuria lub- powikłania pozanerkowe wywołane mikroangiopatią tkankową, takie jak:<ul style="list-style-type: none">powikłania sercowo-naczyniowe,neurologiczne,żołądkowo-jelitowelub płucne <p>lub</p> <p>2) pacjenci z aHUS, u których stosowana jest plazmafereza/przetoczenie osocza;</p> <p>3) pacjenci z aHUS zakwalifikowani do przeszczepu nerki;</p> <p>4) u ww. grup pacjentów z aHUS wymagane są wyniki badań:</p> <ul style="list-style-type: none">a) aktywność ADAMTS-13 >5%,b) negatywny wynik badania STEC (Shiga-Toxin Escherichia coli) w teście (PCR) lub hodowli bakteryjnej; <p>5) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i w ciągu 5 miesięcy od zastosowania ostatniej dawki ekulizumabu;</p> <p>6) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa.</p>		<p>b) objawów ze strony układu pokarmowego</p> <ul style="list-style-type: none">- amylaza,- lipaza,- usg jamy brzusznej; <p>c) objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego:</p> <ul style="list-style-type: none">- troponina T lub troponina I,lub- EKGlub- echo sercalub- cewnikowanie serca; <p>18) przeciwciała przeciw czynnikowi H (anty CFH) – leczenie można wdrożyć w trakcie oczekiwania na wynik badania;</p> <p>19) oznaczenie stężenia białek układu dopełniacza w surowicy i najczęstszych mutacji genetycznych - leczenie można wdrożyć w trakcie oczekiwania na wynik badania.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none">1) W czasie leczenia początkowego (tj. przez pierwsze 4 tygodnie) monitorowanie leczenia obejmuje wykonywanie raz w tygodniu badań wyszczególnionych jako pozycje 4 - 17 w części badania przy kwalifikacji. Badanie wyszczególnione jako pozycja 18 – do decyzji lekarza prowadzącego.2) Począwszy od 5 tygodnia monitorowanie leczenia opisane w pkt 1 odbywa się co 2 tygodnie.3) Po upływie 3 miesięcy monitorowanie leczenia opisane w pkt 1 odbywa się raz w miesiącu.4) Po upływie 1 roku leczenia monitorowanie leczenia opisane w pkt 1 odbywa się raz na 3 miesiące. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich
--	--	--

2. Określenie czasu leczenia w programie

- 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.
- 2) Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-mocznicowego podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia ekulizumabem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych.
- 3) Chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu koordynacyjnego ds. Leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-mocznicowego będą włączani do programu bez konieczności ponownej kwalifikacji.

3. Kryteria wyłączenia

- 1) ciąża – jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne;
- 2) karmienie piersią;
- 3) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem;
- 4) nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub substancje pomocnicze;
- 5) niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich;
- 6) wycofanie przez pacjenta zgody na leczenie.

przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia;

- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE NOCNEJ NAPADOWEJ HEMOGLOBINURII (PNH)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>Zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu NNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) objawy hemolizy związane z NNH oraz (łącznie): <ol style="list-style-type: none"> a) aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ przekraczająca górną granicę normy (GGN) b) co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: <ul style="list-style-type: none"> – niewydolność nerek, – nadciśnienie płucne, – znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność; 2) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym: 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod kątem obecności klonu PNH; 2) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym; 3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 5) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 6) czas protrombinowy (PT); 7) fibrynogen; 8) odczyn Coombsa; 9) oznaczenie grupy krwi; 10) stężenie kreatyniny w surowicy; 11) stężenie mocznika w surowicy; 12) aminotransferaza asparaginowa (AspAT); 13) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 14) bilirubina całkowita i bezpośrednia; 15) stężenie haptoglobiny (Hp); 16) stężenie Na⁺; 17) stężenie K⁺; 18) badanie ogólne moczu; 19) badanie wolnej hemoglobiny w moczu; 20) badania obrazowe naczyń w przypadku podejrzenia zakrzepicy żyłnej lub tętniczej lub incydentów zatorowych w zależności od umiejscowienia: ultrasonogram (USG) lub

<p>a) zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, b) zator tętnicy płucnej, c) zdarzenia mózgowo-naczyniowe, d) amputacja, e) zawał mięśnia sercowego, f) napad przemijającego niedokrwienia, g) niestabilna dławica piersiowa, h) zakrzepica żyły nerkowej, i) zakrzepica żył krezkowych, j) zakrzepica żyły wrotnej, k) zgorzel, l) ostre zamknięcia naczyń obwodowych;</p> <p>3) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i w ciągu 5 miesięcy od zastosowania ostatniej dawki ekulizumabem;</p> <p>4) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia ekulizumabem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych.</p> <p>3) Chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu koordynacyjnego ds. Nocnej Napadowej</p>		<p>tomografia komputerowa (TK) lub magnetyczny rezonans jądrowy (MRI).</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) Co tydzień przez pierwsze 5 tygodni:</p> <p>a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, c) kreatynina, d) mocznik, e) aminotransferaza asparaginowa (AspAT), f) aminotransferaza alaninowa (AlAT), g) bilirubina całkowita.</p> <p>2) Po 5 tygodniu, raz na dwa tygodnie lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych:</p> <p>a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem.</p> <p>3) Po 5 tygodniu, raz na cztery tygodnie lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych:</p> <p>a) kreatynina, b) mocznik, c) aminotransferaza asparaginowa (AspAT), d) aminotransferaza alaninowa (AlAT), e) bilirubina całkowita.</p> <p>4) Badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym:</p> <p>a) 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następne co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania; b) co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu.</p> <p>W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego ekulizumab należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni.</p>
---	--	--

Hemoglobinurii będą włączani do programu bez konieczności ponownej kwalifikacji.

3. Kryteria wyłączenia

- 1) ciąża – jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne;
- 2) karmienie piersią;
- 3) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem;
- 4) nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub substancje pomocnicze;
- 5) niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich;
- 6) wycofanie przez pacjenta zgody na leczenie.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE DOROSŁYCH CHORYCH NA PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚĆ IMMUNOLOGICZNĄ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek: 18 lat i powyżej; 2) rozpoznanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 3) niedostateczna odpowiedź na leczenie farmakologiczne np. kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny; 4) nieskuteczność splenektomii objawiająca się liczbą płytek poniżej 30 000/μl i objawami skazy krwotocznej. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Dodatkowo, w celu kontynuacji terapii do programu lekowego mogą zostać zakwalifikowani pacjenci leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, którzy osiągnęli pełnoletniość, bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego - pod warunkiem niespełniania kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w ust.3.</p>	<p>1. Dawkowanie eltrombopagu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz na dobę; 2) dawkę leku ustala się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi u pacjenta – sposób modyfikacji dawkowania oraz postępowanie w okresie czasowego przerwania leczenia zostały określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) parametry czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, fosfataza alkaliczna); 3) badania umożliwiające wykluczenie innych stanów klinicznych przebiegających z małopłytkowością; 4) biopsja aspiracyjna szpiku i trepanobiopsja – w przypadku chorych w wieku powyżej 60 lat, z objawami układowymi i innymi nieprawidłowymi objawami; 5) badanie okulistyczne; 6) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym. <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania przeprowadzane w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby płytek ($\geq 50\ 000/\mu$l przez co najmniej 4 tygodnie): <ol style="list-style-type: none"> a) wykonywane co 1 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi z rozmazem, b) wykonywane co 2 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> - parametry czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, fosfataza alkaliczna),

3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) nadwrażliwość na eltrombopag lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5 ;
- 3) istotne zwiększenie się aktywności ALAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy:
 - a) będzie narastać
 - albo
 - b) będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni,
 - albo
 - c) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej,
 - albo
 - d) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby;
- 4) ciąża;
- 5) karmienie piersią;
- 6) brak odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary).

- 2) badania przeprowadzane po uzyskaniu stabilnej liczby płytek:
 - a) wykonywane co 1 miesiąc:
 - morfologia krwi z rozmazem,
 - parametry czynności wątroby (ALAT, AspAT, bilirubina całkowita, fosfataza alkaliczna);
- 3) badania przeprowadzane w przypadku wystąpienia nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych lub cytopenii:
 - a) biopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie;
- 4) badania przeprowadzane w okresie czasowego przerwania leczenia:
 - a) wykonywane dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie:
 - morfologia krwi z rozmazem;
- 5) badanie wykonywane co 3 miesiące:
 - a) okresowa kontrola okulistyczna.

3. Monitorowanie programu:

- 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (SMPT - ITP), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić

		w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.
--	--	--

LECZENIE PEDIATRYCZNYCH CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚĆ IMMUNOLOGICZNĄ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek: od 1 do 18 roku życia; 2) rozpoznanie przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy), pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP); 3) niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie farmakologiczne ITP z zastosowaniem dożylnych immunoglobulin i kortykosteroidów. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Pacjenci pozostający w leczeniu w ramach tego programu lekowego, po osiągnięciu pełnoletności mogą być leczeni w programie lekowym „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do ww. programu lekowego - pod warunkiem niespełniania kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w ust.3.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia pacjenta z programu:</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi: <ul style="list-style-type: none"> – 50 mg raz na dobę - dla pacjentów w wieku 6-17 lat, – 25 mg raz na dobę - dla pacjentów w wieku 1-5 lat oraz dla pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego; 2) maksymalna dawka dobową wynosi 75 mg; 3) dawkę leku modyfikuje się indywidualnie w zależności od liczby płytek krwi pacjenta - zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. <p>Celem modyfikacji dawek jest osiągnięcie minimalnej dawki pozwalającej utrzymać liczbę płytek $\geq 50 \times 10^9/l$.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem białokrwińkowym i liczbą płytek; 2) parametry czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, fosfataza alkaliczna); 3) badanie okulistyczne; 4) trepanobiopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie; 5) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym – jeśli dotyczy. <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie przeprowadzane w pierwszych 4 tygodniach leczenia oraz w okresie występowania braku odpowiedzi: <ol style="list-style-type: none"> a) wykonywane co 1 tydzień: <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi z rozmazem białokrwińkowym i liczbą płytek, b) wykonywane co 2 tygodnie: <ul style="list-style-type: none"> – parametry czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina całkowita, fosfataza alkaliczna); 2) badania przeprowadzane od 4. tygodnia leczenia u odpowiadających pacjentów: <ol style="list-style-type: none"> a) wykonywane co 1 miesiąc:

<ol style="list-style-type: none">1) nadwrażliwość na eltrombopag lub którąkolwiek substancję pomocniczą;2) zaburzenia czynności wątroby w skali Child-Pugh ≥ 5;3) istotne zwiększenie się aktywności AIAT (powyżej trzykrotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy:<ol style="list-style-type: none">a) będzie narastać,albob) będzie utrzymywać się ≥ 4 tygodni,alboc) będzie związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej,albod) będzie związane z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby;4) ciąża;5) karmienie piersią;6) brak odpowiedzi na leczenie eltrombopagiem w dawce 75 mg podawanej przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary).		<ol style="list-style-type: none"><ol style="list-style-type: none"><ol style="list-style-type: none">– morfologia krwi z rozmazem białokrwinkowym i liczbą płytek,b) wykonywane co 3 miesiące:<ol style="list-style-type: none">– parametry czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina całkowita, fosfataza alkaliczna);3) badania przeprowadzane w przypadku wystąpienia nowych lub postępujących nieprawidłowości morfologicznych lub cytopenii:<ol style="list-style-type: none">a) biopsja szpiku kostnego z barwieniem oceniającym włóknienie;4) badanie wykonywane co 6 miesięcy:<ol style="list-style-type: none">a) okresowa kontrola okulistyczna;5) w przypadku przerwania leczenia z powodu wzrostu liczby płytek krwi powyżej $250 \times 10^9/l$, należy kontrolować liczbę płytek krwi 2 razy w tygodniu, aż do osiągnięcia wartości mniejszej lub równej $100 \times 10^9/l$. <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (SMPT - ITP), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia. <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>
---	--	--

LECZENIE AKROMEGALII PASYREOTYDEM

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW w PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE w RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. dorośli chorzy, wiek co najmniej 18 lat;</p> <p>1.2. akromegalia rozpoznana na podstawie powszechnie przyjętych kryteriów klinicznych i biochemicznych;</p> <p>1.3. pacjenci, u których leczenie operacyjne (zabieg neurochirurgiczny usunięcia guza somatotropowego przysadki) nie doprowadziło do normalizacji stężenia GH (w doustnym teście obciążenia glukozą OGTT lub w profilu GH) oraz stężenia IGF-1 prawidłowego dla płci i wieku i którzy nie osiągnęli biochemicznej kontroli akromegalii po przynajmniej 6-cio miesięcznym okresie leczenia uzupełniającego analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni;</p> <p>1.4. pacjenci, którzy nie są kandydatami do ponownego leczenia operacyjnego (ponowna operacja w opinii specjalisty neurochirurga nie poprawi kontroli choroby lub leczenie chirurgiczne nie jest możliwe);</p> <p>1.5. pacjenci, którzy nie byli dotychczas operowani mogą być kwalifikowani do leczenia pasyreotydem wyłącznie w sytuacji, gdy leczenie chirurgiczne nie jest możliwe i nie uzyskano kontroli biochemicznej choroby po przynajmniej</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zalecana początkowa dawka pasyreotydu wynosi 40 mg podawana w iniekcjach domięśniowych co 28 dni. W przypadku braku kontroli biochemicznej akromegalii (utrzymywanie się stężenia GH $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$ i/lub IGF-1 powyżej normy dla płci i wieku) po 12 tygodniach leczenia, dawka pasyreotydu może zostać zwiększona do 60 mg podawana co 28 dni. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie dawka pasyreotydu może zostać zmniejszona o 20 mg lub preparat powinien zostać odstawiony.</p> <p>2. Sposób podawania</p> <p>Pasyreotyld jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym wykonywanym przez fachowy personel medyczny.</p> <p>W przypadku wielokrotnego podawania należy zmieniać miejsca podania leku między prawym i lewym mięśniem pośladkowym.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia pasyreotydem</p> <p>1) badanie podmiotowe i przedmiotowe: ocena somatycznych objawów akromegalii oraz ewentualnych powikłań, zwłaszcza w zakresie chorób układu sercowo-naczyniowego i metabolicznych (cukrzyca i zaburzenia tolerancji węglowodanów);</p> <p>2) ocena hormonalna: stężenie hormonu wzrostu; stężenie IGF-1, ocena wyrównania czynności nadnerczy i tarczycy;</p> <p>3) rezonans magnetyczny układu podwzgórzowo-przysadkowego z użyciem środka kontrastowego wykonany przy użyciu aparatu spełniającego normy do diagnostyki przysadki nie wcześniej niż w okresie 3 miesięcy poprzedzających kwalifikację do leczenia pasyreotydem;</p> <p>4) ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaka przysadki (guz o średnicy ≥ 1 cm);</p> <p>5) badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo oraz odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenie sodu, potasu, magnezu, kreatyniny i GFR;</p> <p>6) ocena funkcji wątroby: aktywność AspAT i AlAT oraz bilirubiny całkowitej;</p>

<p>6-cio miesięcznym okresie leczenia analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni;</p> <p>1.6. kwalifikacja do leczenia pasyreotydem wymaga spełnienia warunków 1, 2, 3, 4 łącznie lub 1, 2, 5 łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni pasyreotydem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>3.1. pacjenci, którzy są kandydatami do pierwszorazowego lub kolejnego leczenia operacyjnego;</p> <p>3.2. ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych przez guz powodujący istotne zaburzenia pola widzenia u pacjentów kwalifikujących się do odbarczającego leczenia neurochirurgicznego;</p> <p>3.3. cukrzyca niewyrównana metabolicznie pomimo podjęcia próby optymalizacji leczenia zgodnie z punktem 3.1. <i>Schematu dawkowania</i>;</p> <p>3.4. objawowa kamica żółciowa;</p> <p>3.5. ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child–Pugha);</p>	<p>3. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p>3.1. Jeżeli u pacjenta leczonego pasyreotydem wystąpi hiperglikemia, zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego według wytycznych dotyczących postępowania w hiperglikemii. Jeżeli niekontrolowana hiperglikemia utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia, dawkę pasyreotydu należy zmniejszyć lub należy przerwać leczenie.</p> <p>3.2. Zaburzenia czynności wątroby:</p> <p>a) w przypadku pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugha) dostosowanie dawkowania nie jest konieczne;</p> <p>b) w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg. skali Child-Pugha) zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg co 4 tygodnie. Maksymalna dawka zalecana u tych pacjentów wynosi 40 mg co 4 tygodnie;</p> <p>c) w przypadku pacjentów z żółtaczką lub innymi objawami sugerującymi klinicznie istotną dysfunkcję wątroby lub utrzymywanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT na poziomie co najmniej 5 x GGN (górna granica normy) lub wzrost aktywności</p>	<p>7) ocena ultrasonograficzna jamy brzusznej ze szczególnym uwzględnieniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych (jeśli nie była wykonywana w okresie 3 poprzedzających miesięcy);</p> <p>8) ocena układu krążenia: ocena ciśnienia tętniczego oraz badanie EKG z uważną oceną odstępu QT oraz ewentualnych zaburzeń rytmu serca, a w razie wątpliwości lub obciążającego wywiadu w zakresie chorób układu krążenia konsultacja kardiologiczna.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (3 dawki pasyreotydu) należy wykonać ocenę stężenia GH i stężenia IGF-1 w surowicy. Oznaczenia GH i IGF-1 należy powtarzać w okresie leczenia pasyreotydem co 3 miesiące;</p> <p>2) po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać badanie rezonansu magnetycznego układu podwzgórzowo-przysadkowego. Począwszy od drugiego roku leczenia badanie to należy wykonywać co 12 miesięcy lub też niezwłocznie w sytuacji dołączenia się nowych ubytków w polu widzenia;</p> <p>3) oznaczanie stężenia glukozy we krwi i / lub ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo – co tydzień przez pierwsze trzy miesiące od podania leku następnie okresowo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także w ciągu pierwszych 4 tygodni po każdym zwiększeniu dawki. Ponadto należy monitorować wartość stężenia glukozy w osoczu na czczo po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA1c – po 3 tygodniach od zakończenia leczenia;</p> <p>4) ocena odsetka HbA1c po 3 miesiącach od podania leku i następnie co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia oraz nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy począwszy od drugiego roku leczenia pasyreotydem</p> <p>5) oznaczenie aktywności AspAT i AlAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej po 1 i 2 tygodniach od podania pierwszej dawki leku lub zwiększenia jego dawki, a następnie z częstością co 1 miesiąc</p>
--	---	--

<p>3.6. żółtaczka lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby lub utrzymywanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT na poziomie co najmniej 5 x GGN (górną granicę normy) lub wzrost aktywności AlAT lub AspAT przekraczający 3 x GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN;</p> <p>3.7. pacjenci z niewyrównaną niedoczynnością kory nadnerczy lub tarczycy (nieadekwatne leczenie substytucyjne);</p> <p>3.8. okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>3.9. nadwrażliwość na pasyreotyd lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</p> <p>3.10. brak odpowiedzi na leczenie, w sytuacji gdy odpowiedź definiujemy jako:</p> <ul style="list-style-type: none">a) obniżenie stężenia GH o > 50% w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub do poziomu <2,5 µg/l lubb) obniżenie stężenia IGF-1 o >40% w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub normalizacja stężenia IGF-1 lubc) zmniejszenie maksymalnego wymiaru guza > 25% w stosunku do maksymalnego wymiaru guza w badaniu przeprowadzonym przy kwalifikacji do programu <p>- po co najmniej 6-ciu miesięcznym okresie podawania pasyreotydu w najwyższej tolerowanej dawce;</p> <p>3.11. rezygnacja pacjenta.</p>	<p>AlAT lub AspAT przekraczający 3 x GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN należy monitorować stan pacjenta po przerwaniu leczenia pasyreotydem do czasu ustąpienia nieprawidłowości. Leczenia nie należy wznowiać, jeśli w ocenie lekarza nieprawidłowa czynność wątroby ma związek z pasyreotydem.</p> <p>3.3. Należy zachować ostrożność oraz dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka stosując pasyreotyd u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT w EKG.</p>	<p>przez 3 miesiące leczenia. Następne monitorowanie powinno odbyć się w zależności od potrzeb klinicznych;</p> <ul style="list-style-type: none">6) badanie EKG z oceną odstępu QT po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki leku, następnie co 1 miesiąc przez 3 miesiące, a potem nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w trakcie trwania leczenia lub częściej, w zależności od wskazań klinicznych;7) USG pęcherzyka i dróg żółciowych nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w okresie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu;8) oznaczenie poziomu magnezu i potasu według wskazań klinicznych;9) ocena pola widzenia w przypadku makrogruczołaków przysadki nie rzadziej niż 1 raz do roku i zawsze w przypadku wystąpienia nowych ubytków w polu widzenia lub subiektywnego pogorszenia pola widzenia;10) ocena wyrównania czynności nadnerczy i tarczycy co 6 miesięcy. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ul style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	---

LECZENIE HIPERCHOLESTEROLEMII RODZINNEJ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji: Łączne spełnienie następujących warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek 18 lat i powyżej; 2) Pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network; 3) Spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia LDL aferezą, a w przypadku pacjentów już leczonych, spełnianie tych kryteriów w chwili rozpoczęcia leczenia LDL aferezą; 4) Kryteria kwalifikacji do LDL aferezy: LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/dl) pomimo stosowania diety i: <ol style="list-style-type: none"> a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80mg lub rosuwastatyna 40mg, a następnie atorwastatyna 40-80mg lub rosuwastatyna 20-40mg w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego łącznie przez 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc lub b) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego przez łącznie 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc. <p>2. Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 3.</p>	<p>I. Alirokumab Zalecane dawkowanie alirokumabu to: 150 mg alirokumabu podawane podskórnie co 2 tygodnie, w skojarzeniu ze statyną stosowaną razem z ezetymibem</p> <p>II. Ewolokumab Zalecane dawkowanie ewolokumabu to: 140 mg ewolokumabu podawane podskórnie co 2 tygodnie, w skojarzeniu ze statyną stosowaną razem z ezetymibem</p>	<p>1. Wykaz badań przy kwalifikacji do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Lipidogram; 2) ALT; 3) CK; 4) Stężenie kreatyniny. <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Po 3 miesiącach, a następnie co 12 miesięcy: <ol style="list-style-type: none"> a) Lipidogram; 2) Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia na każdej wizycie <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

3. Kryteria zakończenia udziału w programie:

- 1) Wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku;
- 2) Brak skuteczności po 3 miesiącach leczenia, rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o $< 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej określonej:
 - przed rozpoczęciem procedury LDL aferezy, w przypadku pacjentów, u których była ona stosowana w chwili włączenia do programu lekowego,
 - w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LDL aferezą.

4. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

- 1) Hiperlipidemia wtórna;
- 2) Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej;
- 3) Ciężka niewydolność nerek;
- 4) Ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha);
- 5) Ciąża;
- 6) Karmienie piersią;
- 7) Nadwrażliwość na ewolokumab lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

LECZENIE RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1.1. do leczenia nusinersenem kwalifikowani są przedobjawowi i objawowi pacjenci z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzonego badaniem genetycznym.</p> <p>1.2. w celu zapewnienia kontynuacji terapii do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni nusinersenem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że na dzień rozpoczęcia terapii mieli rozpoznanie rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzone badaniem genetycznym oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu określonych w ust. 3.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnęta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p> <p>Łączny czas leczenia pacjenta nusinersenem zależy od decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>Po podaniu 6 dawki, niezależnie od mechanizmu finansowania terapii w jakim to nastąpiło, a następnie przed podaniem każdej kolejnej dawki przeprowadza się ocenę skuteczności leczenia.</p> <p>Po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>Dawkowanie nusinersenu oraz sposób modyfikacji dawkowania - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>2. W przypadku pacjentów wymagających znieczulenia ogólnego do wykonania nakłucia lędźwiowego- znieczulenie ogólne zgodnie z obowiązującymi w ośrodku procedurami.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie genetyczne potwierdzające delecję lub mutację genu SMN1; 2) badanie potwierdzające liczbę kopii genu SMN2; 3) badanie neurologiczne z oceną w skali CHOP-INTEND lub HINE, lub HFMSE - stosownie do wieku i typu SMA; 4) konsultacja rehabilitacyjna i/lub fizjoterapeutyczna oraz ustalenie planu rehabilitacji dla pacjenta; 5) badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby, nerek (białkomoczn) i układu krzepnięcia (koagulogram); 6) morfologia krwi z rozmazem; 7) konsultacja anestezyjologiczna - u pacjentów, którzy wymagają znieczulenia ogólnego; 8) konsultacja ortopedyczna - w przypadku znacznej skoliozy; 9) konsultacja gastroenterologiczna i/lub dietetyczna w zależności od stanu klinicznego pacjenta 10) test ciążowy wraz z oświadczeniem o stosowaniu skutecznej antykoncepcji w trakcie trwania terapii - u kobiet w wieku reprodukcyjnym. <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie neurologiczne przed każdym podaniem dawki;

dorosłych. Leczenie powinno być kontynuowane w ośrodku dla dorosłych tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) zaawansowana skolioza uniemożliwiająca podanie dokanałowe leku;
- 2) przeciwwskazania bezwzględne do nakłucia lędźwiowego;
- 3) drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego;
- 4) pogorszenie w odpowiednio dobranej do wieku i typu SMA, skali:
 - a) CHOP INTEND, HINE poniżej poziomu sprzed włączenia do leczenia utrzymujące się w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiące; lub
 - b) HFMSE o więcej niż 2 punkty poniżej poziomu sprzed włączenia do terapii potwierdzone w dwóch kolejnych badaniach realizowanych co 4 miesiące;
- 5) wystąpienie któregośkolwiek z przeciwwskazań w trakcie trwania terapii:
 - a) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
 - b) przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego;
 - c) ciąża.

- 2) badanie w skali CHOP-INTEND lub HINE, lub HFMSE (stosownie do wieku i typu SMA) przy dawkach podtrzymujących;
- 3) ocena przez fizjoterapeutę wykonania planu rehabilitacji;
- 4) ocena gastroenterologa i/lub dietetyka w zależności od stanu pacjenta;
- 5) ocena stanu odżywienia i wydolności oddechowej pacjenta w zależności od stanu, ale nie rzadziej niż raz do roku;
- 6) badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby, nerek (białkomocz) i układu krzepnięcia (koagulogram), wykonywane przed podaniem kolejnej dawki nusinersenu;
- 7) morfologia krwi z rozmazem wykonywana przed podaniem kolejnej dawki nusinersenu;
- 8) w przypadku pacjentek w wieku reprodukcyjnym - test ciążowy każdorazowo przed każdym podaniem dawki.

3. 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE CHOROBY FABRY'EGO

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>1.1 Kryteria kwalifikacji do leczenia agalzydazą beta i agalzydazą alfa</p> <p>1) Pacjenci w wieku od 8 lat ze stwierdzoną objawową (wystąpienie co najmniej jednego z powikłań narządowych, niewyjaśnionych w pełni przez inną przyczynę) klasyczną lub nieklasyczną postacią choroby Fabry'ego. W przypadku osób niepełnoletnich wymagana jest pisemna zgoda rodziców lub opiekunów prawnych na leczenie.</p> <p>2) Rozpoznanie choroby Fabry'ego udokumentowane wynikiem:</p> <p style="margin-left: 20px;">a. u mężczyzn: badania biochemicznego aktywności alfa galaktozydazy A (brak lub znaczny niedobór aktywności enzymu w odniesieniu do normy laboratorium wykonującego badanie- norma wyniku musi być zawarta w karcie kwalifikacji pacjenta) w teście suchej kropli krwi, w osoczu lub</p>	<p>Dawkowanie agalzydazy beta</p> <p>Dawka preparatu agalzydazy beta wynosi 1mg/kg masy ciała, podawana raz na dwa tygodnie, w postaci infuzji dożylniej. Podawanie preparatu agalzydazy beta prowadzi się zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.</p> <p>Dawkowanie agalzydazy alfa</p> <p>Agalzydaza alfa jest podawana w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, we wlewach dożylnych trwających około 40 minut. Podawanie preparatu agalzydazy alfa prowadzi się zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.</p>	<p>Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) poziom globotriaosylosfingozyny (lyso-Gb3); 2) badanie genetyczne oraz ocena aktywności alfa-galaktozydazy A w leukocytach lub fibroblastach skóry, lub osoczu, lub w surowicy (zgodnie z kryteriami kwalifikacji); 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) wysokość i masa ciała; 5) próby wątrobowe: AlAT, AspAT, kinaza kreatynowa (CK), stężenie bilirubiny całkowitej; ogólne badanie moczu; stężenie kreatyniny i mocznika; współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR); wydalanie białka z moczem – proteinuria i albuminuria; stężenie glukozy na czczo i lipidogram; troponina; 6) USG jamy brzusznej z oceną nerek; 7) EKG, echokardiografia spoczynkowa, 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera; 8) konsultacja kardiologiczna, nefrologiczna, neurologiczna 9) rezonans magnetyczny mózgu; 10) badanie fizykalne oraz wywiad lekarza prowadzącego w kierunku charakterystycznych objawów choroby Fabry'ego

leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach oraz badanie genetyczne na obecność patogenicznej mutacji w obrębie genu GLA;

- b. u kobiet: badania genetycznego na obecność patogenicznej mutacji w obrębie genu GLA.

3) Punkty 1 i 2 muszą być spełnione łącznie.

Do programu kwalifikowani są także pacjenci wymagający kontynuacji enzymatycznej terapii zastępczej, w ocenie Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu.

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 albo laktacją, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Ciąża lub karmienie piersią w trakcie leczenia mogą stanowić podstawę do podjęcia decyzji o kontynuacji lub zawieszeniu terapii, w porozumieniu z pacjentem.

3.1 Kryteria stanowiące przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia agalzydazą beta i agalzydazą alfa

- 1) dzieci poniżej 8. roku życia;
- 2) poważna reakcja nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;

(w tym: tolerancji ciepła i zimna, bólu, pocenia się, objawów gastrologicznych i angiokeratomy);

- 11) ocena jakości życia i bólu na podstawie najbardziej optymalnego w ocenie lekarza prowadzącego kwestionariusza;

Monitorowanie leczenia:

Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. Decyzję o przedłużeniu lub zakończeniu leczenia podejmuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii, zawierającej wyniki badań:

- 1) wysokość i masa ciała;
- 2) morfologia krwi z rozmazem;
- 3) próby wątrobowe: AlAT, AspAT, kinaza kreatynowa (CK), stężenie bilirubiny całkowitej; stężenie kreatyniny i mocznika; współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR); wydalanie białka z moczem – proteinuria i albuminuria; lipidogram
- 4) EKG, echokardiografia spoczynkowa, w uzasadnionych przypadkach 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera;
- 5) konsultacja kardiologiczna, nefrologiczna, neurologiczna;
- 6) rezonans magnetyczny ośrodkowego układu nerwowego (jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zachodzi uzasadniona potrzeba);
- 7) badanie fizykalne oraz wywiad lekarza prowadzącego w kierunku charakterystycznych objawów choroby Fabry'ego (w tym: tolerancji ciepła i zimna, bólu, pocenia, objawów gastrologicznych i angiokeratomy) oraz tolerancji wlewów;
- 8) ocena jakości życia i bólu na podstawie najbardziej optymalnego w ocenie lekarza prowadzącego kwestionariusza;

<p>3) stosowanie chlorochiny, amiodaronu, monobenzonu lub gentamycyny,</p> <p>4) pacjenci z bezobjawową postacią choroby;</p> <p>5) ciąża lub laktacja;</p> <p>6) zaawansowana choroba serca z rozległymi zwłóknieniami lub schyłkowa niewydolność serca (NYHA 4) bez możliwości przeszczepu, o ile choroba serca jest jedynym (objawowym) wskazaniem do rozpoczęcia terapii;</p> <p>7) zaawansowane zmiany w zakresie OUN;</p> <p>8) końcowe stadium choroby nerek, bez możliwości przeszczepu;</p> <p>9) końcowe stadium choroby Fabry’ego lub obecność ciężkich chorób współtowarzyszących, lub innych poważnych wrodzonych anomalii, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy.</p> <p>4.1 Kryteria wyłączenia z programu leczenia agalzydazą beta i agalzydazą alfa</p> <p>1) wystąpienie zagrażającej życiu nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) rozpoczęcie terapii chlorochiną, amiodaronem, monobenzonem lub gentamycyną;</p> <p>3) ciąża lub laktacja;</p> <p>4) znaczna progresja choroby pomimo leczenia;</p> <p>5) brak współpracy pacjenta przy realizacji programu.</p>		<p>9) poziom globotriaosylosfingozyny (lyso-Gb3);</p> <p>10) ocena miana przeciwciał przeciwko alfa-galaktozydazie (w uzasadnionych przypadkach).</p> <p>Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: Informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	--

LECZENIE ZAPALENIA BŁONY NACZYNIOWEJ OKA (ZBN) – CZĘŚĆ POŚREDNIA, ODCINEK TYLNY LUB CAŁA BŁONA NACZYNIOWA

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Do oceny stanu klinicznego pacjentów stosowane są kryteria SUN opisane w <i>standaryzacji nomenklatury zapaleń błony naczyniowej (Standardization of Uveitis Nomenclature)</i>.</p> <p>Do leczenia adalimumabem w ramach programu lekowego kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria (<i>konieczne jest łączne spełnienie kryteriów przedstawionych w punkcie a i b oraz jednego z kryteriów wskazanych w punkcie c, d i e</i>).</p> <p>a) wiek chorego ≥ 18 r.ż.;</p> <p>b) chorzy z niezakaźnym przewlekłym, przetrwałym lub nawrotowym ZBN (części pośrodkowej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej);</p> <p>c) niemożliwe do osiągnięcia stadium nieaktywne choroby przy dawce ≤ 10 mg prednizolonu (lub dawce równoważnej innego leku steroidowego) lub terapii lekami immunosupresyjnymi, lub kombinacji leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni. Choroba nieaktywna definiowana jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> — brak aktywnej zapalnej zmiany naczyniówki i siatkówki i/lub naczyń siatkówki, — stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka $\leq 0,5+$ według kryteriów SUN, 	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>Dawka początkowa adalimumabu u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnym, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnym podając adalimumab co drugi tydzień.</p> <p>Chorzy stosujący terapię steroidową w chwili włączenia do programu powinni ją kontynuować. Dawka kortykosteroidu powinna być jednak systematycznie zmniejszana zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia adalimumabem:</p> <p>W ramach kwalifikacji chorego do udziału w programie należy wykonać następujące badania:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej lub morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</p> <p>b) płytki krwi (PLT);</p> <p>c) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>d) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>e) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>f) poziom kreatyniny w surowicy;</p> <p>g) białko C-reaktywne;</p> <p>h) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>i) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>j) testu na kiłę;</p> <p>k) testu na boreliozę;</p> <p>l) obecność antygeny HBs;</p> <p>m) przeciwciała anti-HCV;</p> <p>n) obecność antygeny wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>o) stężenie elektrolitów w surowicy;</p> <p>p) RTG klatki piersiowej z opisem (do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p>

- stopień przymglenia ciała szklстого oka $\leq 0,5+$ według kryteriów SUN;
- d) konieczność zmniejszenia dawki kortykosteroidów lub odstawienia leczenia immunosupresyjnego, u chorych z chorobą nieaktywną u których udokumentowano co najmniej 1 zaostrzenie choroby występujące w czasie do 28 dni od rozpoczęcia zmniejszania dawki kortykosteroidów lub stabilizacji po odstawieniu obu typu leków trwającej krócej niż 3 miesiące;
- e) występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych.

Do programu włączani są również chorzy, którzy byli uprzednio leczeni w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) adalimumabem, pod warunkiem, że spełniali kryteria włączenia do programu.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia adalimumabem oraz w okresie do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu.

2. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.

W przypadku braku powikłań leczenie prowadzone powinno być 24 miesiące.

Za remisję należy uznać brak aktywności według kryteriów SUN trwający więcej niż 3 miesiące po odstawieniu leczenia.

W przypadku nawrotów pacjent może być włączony do programu zgodnie z kryteriami włączenia.

3. Kryteria wyłączenia:

W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent zostaje wyłączony z programu:

- 1) niepowodzenie leczenia - wystąpienie w co najmniej 1 oku co najmniej 1 z poniższych zmian w czasie co najmniej 6 tygodni (chorzy z aktywną postacią ZBN) od rozpoczęcia terapii adalimumabem:

- q) EKG z opisem;
- r) konsultację neurologiczną z ewentualnym badaniem MRI do decyzji lekarza konsultującego.
- s) konsultację ginekologiczną z wykluczeniem ciąży;
- t) ocena stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka oraz stopnia przymglenia ciała szklстого według kryteriów SUN;
- u) badanie okulistyczne z oceną najlepszej skorygowanej ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS, pomiarem ciśnienia wewnątrzgałkowego, oceną dna oka i plamki żółtej w badaniu optycznej koherentnej tomografii (OCT), ocena gałki ocznej w badaniu ultrasonograficznym typ B.

2. Monitorowanie leczenia adalimumabem:

- 1) Monitorowanie stanu miejscowego na podstawie badania okulistycznego:
 - a) przed podaniem pierwszej dawki leku;
 - b) przed podaniem 5 dawki leku z oceną skuteczności leczenia w stosunku do stanu wyjściowego;
 - c) przed podaniem kolejnej 5 dawki leku.

Badanie okulistyczne powinno obejmować:

- ocenę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali na tablicach Snellena lub EDTRS,
- pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego,
- ocenę przedniego odcinka i dna oka,

<ul style="list-style-type: none"> — powstanie nowych aktywnych zmian zapalnych naczyńki lub siatkówki, lub naczyń siatkówki, — pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali względem wartości początkowej o ≥ 15 liter (≥ 3 linie wg Snellena), — stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka oraz przymglenie ciała szklonego oka wynoszące $\geq 0,5$ dla pacjentów, którzy osiągnęli stopień 0 według kryteriów SUN, — zwiększenie stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka lub przymglenie ciała szklonego o ≥ 2 stopnie lub zwiększenie z +3 na +4 według kryteriów SUN; <ol style="list-style-type: none"> 2) nadwrażliwość na adalimumab; 3) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 4) brak współpracy chorego z lekarzem prowadzącym: <ul style="list-style-type: none"> — niestosowanie się do zaleceń (uchylanie się od wykonywania badań laboratoryjnych), — nieregularne przyjmowanie leków (pominięcie 2 kolejnych dawek leku), — brak współpracy w monitorowaniu leczenia (niezgłaszanie się na wizyty kontrolne). <p>4. Przeciwwskazania do udziału w programie:</p> <p>W przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów pacjent nie może być włączony programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) aktywne zakażenia (ostre lub przewlekłe) bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze (szczególnie gruźlica, infekcja wirusem HIV lub WZW typu B); 2) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego (klasa III/IV według NYHA); 3) niestabilna choroba wieńcowa; 4) przewlekła niewydolność oddechowa; 5) przewlekła niewydolność nerek; 		<ul style="list-style-type: none"> — ocena plamki w badaniu optycznej koherentnej tomografii (OCT). <p>Kryteria oceny skuteczności. Pogorszenie oceniane jest zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. Za poprawę uważa się:</p> <ul style="list-style-type: none"> — zmniejszenie liczby komórek w komorze przedniej lub zmniejszenie przymglenia ciała szklonego o ≤ 2 według kryteriów SUN przy stanie początkowym większym lub równym 2, — zmniejszenia liczby komórek w komorze przedniej lub przymglenia ciała szklonego do poziomu 0 według kryteriów SUN przy stanie początkowym mniejszym niż 2, — zmniejszenie się lub brak aktywnych zmian zapalnych naczyńki lub siatkówki, lub naczyń siatkówki, — poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o 3 linie według Snellena lub 15 liter na tablicy EDTRS w stosunku do wartości wyjściowych bądź stabilizację ostrości wzroku. <ol style="list-style-type: none"> 2) Monitorowanie stanu ogólnego na podstawie badań: <ol style="list-style-type: none"> a) przed podaniem 3 dawki leku (morfologia krwi obwodowej, CRP, OB, AlAT, AspAT); b) przed podaniem 5 dawki leku (morfologia krwi obwodowej, CRP, OB, AlAT, AspAT);
---	--	---

- 6) przewlekła niewydolność wątroby;
- 7) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;
- 8) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby;
- 9) ciąża lub karmienie piersią;
- 10) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych w okresie do 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu;
- 11) ZBN przedniej komory oka;
- 12) podejrzewan lub potwierdzone zakaźne ZBN;
- 13) choroidopatia pełzająca;
- 14) zmętnienie rogówki lub soczewek uniemożliwiający ocenę dna oka;
- 15) zaćma kwalifikowana do operacji i uniemożliwiająca monitorowanie wyników leczenia w programie przez okres 24 miesiące;
- 16) niekontrolowana jaskra (brak regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego i stabilizacji zmian w polu widzenia przy ≥ 2 liczbie leków przeciwwjaskrowych) mogąca wymagać leczenia operacyjnego w ciągu 24 miesięcy;
- 17) najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali $< 0,4$ według Snellena (< 20 liter EDTRS) w co najmniej jednym oku;
- 18) proliferacyjna retinopatia cukrzycowa lub nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa o ciężkim przebiegu bądź istotny klinicznie obrzęk płamki żółtej z powodu retinopatii cukrzycowej;
- 19) wysiękowa postać zwyrodnienie płamki związanego z wiekiem;
- 20) patologię złącza szklistkowo-siatkówkowego potencjalnie prowadzące do uszkodzenia struktury płamki żółtej niezależnie od procesu zapalnego;
- 21) brak przejrzystości ciała szklistego uniemożliwiający monitorowanie przebiegu leczenia;
- 22) obrzęk płamki żółtej jako jedyny objaw ZBN;
- 23) zapalenie nadtwardówki i twardówki.

- c) przed podaniem kolejnej 5 dawki leku (morfologia krwi obwodowej, CRP, OB, ALAT, AspAT) – do decyzji lekarza prowadzącego;
- d) co 6 miesięcy należy wykonać próbę tuberkulinową lub test Quantiferon;
- e) co 6 miesięcy należy przeprowadzić konsultację neurologiczną z ewentualnym badaniem MRI do decyzji lekarza konsultującego.

3. 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKA PRZEWODU POKARMOWEGO

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie adjuwantowe imatynibem chorych z wysokim ryzykiem nawrotu $\geq 50\%$ wg klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy z KIT – CD117 dodatnim wynikiem, oraz leczenie paliatywne imatynibem chorych z rozsianym lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, które ma na celu zahamowanie rozwoju choroby</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia imatynibem dzieci i dorosłych</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie mięsaka podścieliskowego przewodu pokarmowego potwierdzone histologicznie; 2) ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie; 3) leczenie adjuwantowe: obecność wysokiego ryzyka $\geq 50\%$ nawrotu po zabiegu radykalnego usunięcia nowotworu z KIT (CD117- dodatniego GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy, określonego według klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP); czas od operacji pierwotnego GIST, a wdrożeniem leczenia uzupełniającego nie powinien przekroczyć 4 miesiące; obecność mutacji KIT lub PDGFR-α z wykluczeniem mutacji PDGFR-αD842V; 	<p>1. Dawkowanie imatynibu</p> <p>1.1. Dorośli</p> <ol style="list-style-type: none"> a) dobową dawkę początkową - 400 mg jednorazowo, b) dobową dawkę w przypadku wystąpienia progresji 800 mg w dwóch dawkach (2x400mg). <p>1.2. Dzieci</p> <ol style="list-style-type: none"> a) dzieci o powierzchni ciała do 1m²: 340 mg/m², dawka dobową jednorazowo. W przypadku wystąpienia progresji możliwe zwiększenie dawki dobowej dwukrotnie, b) dzieci o powierzchni ciała powyżej 1 m² dawkowanie jak dla dorosłych. W przypadku wystąpienia progresji możliwe zwiększenie dawki do 2 x 400 mg na dobę. <p>2. Dawkowanie sunitynibu</p> <p>2.1. Dorośli</p> <p>Zalecana dawka początkowa preparatu sunitynib wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje dwutygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni. Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużać</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia imatynibem albo sunitynibem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) badanie ogólne moczu; 3) aktywność transaminaz wątrobowych; 4) stężenie bilirubiny; 5) aktywności fosfatazy zasadowej; 6) poziom albumin; 7) EKG; 8) tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy (inne obszary w zależności od wskazań) Badanie TK nie dotyczy leczenia adjuwantowego imatynibem, jeśli było wykonane przed zabiegiem operacyjnym; 9) oznaczenie mutacji KIT i PDGFRA (dotyczy wyłącznie kwalifikacji do leczenia adjuwantowego imatynibem). <p>2. Monitorowanie leczenia imatynibem albo sunitynibem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) badanie ogólne moczu; 3) aktywność aminotransferaz wątrobowych; 4) stężenie bilirubiny; 5) aktywność fosfatazy zasadowej; 6) poziom albumin; 7) tomografia komputerowa

- 4) leczenie choroby zaawansowanej: brak możliwości wykonania resekcji lub obecność przerzutów udokumentowana na podstawie badania klinicznego lub wyników badań obrazowych;
- 5) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu tomografii komputerowej;
- 6) stan sprawności (według klasyfikacji WHO 0-2);
- 7) prawidłowe wyniki badań czynności szpiku (liczba płytek krwi $\geq 75000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8.0 \text{ g/dl}$);
- 8) prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby).

1.2. Określenie czasu leczenia imatynibem w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

1.3. Kryteria wyłączenia z leczenia imatynibem

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na imatynib;
- 2) nawrót GIST podczas leczenia adjuwantowego, które może trwać maksymalnie do 36 miesięcy;
- 3) progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatynibu do 800 mg/dobę; zwłaszcza pierwotna oporność na imatynib; u dzieci o pow. ciała do 1m^2 progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatynibu dwukrotnie;
- 4) brak skuteczności po 4 miesiącach stosowania leku (zwiększenie sumy wielkości zmian w TK spiralnej, powyżej 20% z wyjątkiem sytuacji, gdy gęstość tych zmian jest mniejsza niż 15% w stosunku do gęstości

przerwę w przyjmowaniu leku. Dawka dobową nie powinna być mniejsza niż 25 mg.

2.2. Dzieci

- a) dzieci powyżej 6 r. ż. dawkowanie jak u dorosłych,
- b) dzieci poniżej 6.r.ż. - dawka powinna być indywidualnie ustalana poczynając od 25 mg na dobę. Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużać przerwę w przyjmowaniu leku.

3. Dawkowanie sorafenibu

Dobowa dawka 800 mg (w dwóch dawkach 2x400 mg)

Badania laboratoryjne należy przeprowadzać podczas każdej wizyty świadczeniobiorcy - nie rzadziej niż raz na 4-6 tygodni. Badania obrazowe (TK) należy wykonywać:

- a) u pacjentów leczonych adjuwantowo imatynibem:
 - pierwsze badanie - po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego,
 - następne badania – co 6 miesięcy do zakończenia uzupełniającego leczenia imatynibem (3 lata),
 - następne badania – co 6 miesięcy do upływu 5-letniego okresu od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego,
 - następne badania – co 12 miesięcy;
- b) u pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsiałym GIST:
 - co 2 miesiące w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia,
 - następne badania – co 3 miesiące.

Należy oceniać zmiany pod względem różnic ich wielkości (skala RECIST) i gęstości.

3. Badania przy kwalifikacji do leczenia sorafenibem

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) badanie ogólne moczu;
- 3) aktywność transaminaz wątrobowych;
- 4) stężenie bilirubiny i kreatyniny;
- 5) aktywności fosfatazy zasadowej;
- 6) tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy (inne obszary w zależności od wskazań).

4. Monitorowanie leczenia sorafenibem

Pierwsze badania monitorujące należy wykonać po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia sorafenibem. Następne badania kontrolne należy przeprowadzać nie rzadziej niż raz na 12 tygodni:

<p>wyjściowej, lub pojawienie się nowej/nowych zmian o wielkości co najmniej 10 mm);</p> <ol style="list-style-type: none">5) utrzymywanie się toksyczności według skali WHO większej bądź równej 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny powyżej górnej granicy normy, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej górnej granicy normy, ciężka niedokrwistość, neutropenia lub małopłytkowość);6) stan sprawności według WHO 3-4;7) obecność istotnych chorób współistniejących lub niewydolności narządowej (do oceny przez lekarza prowadzącego);8) choroba serca oceniana na III lub IV klasę wg WHO (NYHA);9) stosowanie warfaryny w pełnych dziennych dawkach;10) ciąża;11) karmienie piersią. <p>2. Leczenie sunitynibem</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia sunitynibem dzieci i dorosłych</p> <ol style="list-style-type: none">1) rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) potwierdzone histologicznie;2) ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie;3) brak możliwości resekcji zmian lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych;4) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii;5) udokumentowana progresja w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancja imatynibu (3-4 stopień toksyczności);		<ol style="list-style-type: none">1) morfologia krwi z rozmazem;2) badanie ogólne moczu;3) aktywność aminotransferaz wątrobowych;4) stężenie bilirubiny i kreatyniny;5) aktywność fosfatazy zasadowej;6) badanie ciśnienia tętniczego;7) tomografia komputerowa odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych (minimum jama brzuszna i miednica);8) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>5. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia;3) dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.
--	--	--

- 6) stan sprawności według klasyfikacji WHO 0-3;
- 7) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 75000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8.0 \text{ g/dl}$;
- 8) prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby).

2.2. Określenie czasu leczenia sunitynibem w programie.

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

2.3. Wyłączenie z programu leczenia sunitynibem:

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib;
- 2) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku;
- 3) brak skuteczności (pod postacią progresji choroby) po 3 miesiącach stosowania leku, nieakceptowalna, nawracająca (pomimo modyfikacji dawkowania) toksyczność według skali WHO ≥ 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, neutropenia lub małopłytkowość; wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia);
- 4) stan sprawności 4 według WHO.

3. Leczenie sorafenibem

3.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia sorafenibem

- 1) wiek powyżej 18 roku życia;
- 2) potwierdzone histologicznie rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST);
- 3) brak możliwości resekcji zmian pierwotnych lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych;
- 4) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu tomografii komputerowej;
- 5) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu (progresja w czasie leczenia imatynibem) oraz udokumentowana progresja w czasie leczenia sunitynibem (oporność) lub nietolerancja sunitynibu;
- 6) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- 7) potwierdzony stan sprawności ogólnej według klasyfikacji Zubroda-WHO 0-1;
- 8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 10,0 \text{ g/dl}$;
- 9) prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby);
- 10) brak przeciwwskazań do stosowania sorafenibu.

3.2. Określenie czasu leczenia sorafenibem w programie.

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3.3. Wyłączenie z programu leczenia sorafenibem:

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafenib;
- 2) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania sorafenibu;
- 3) długotrwałe (powyżej 28 dni) działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO nie poddające się leczeniu objawowemu i redukcji dawki;
- 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności 2-4 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
- 5) rezygnacja pacjenta.

LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>I. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej cetuksymab</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kryteria kwalifikowania 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej; 5) nieobecne mutacje w genach <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i> (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie <i>BRAF V600E</i>; 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; 7) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 8) wiek powyżej 18. roku życia; 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$, 	<p>Cetuksymab stosowany wg schematu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (kolejne dawki). W tym przypadku cetuksymab stosowany jest w odstępach 7-dniowych, lub 2. 500 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny wówczas cetuksymab stosowany jest w odstępach 14-dniowych. <p>O wyborze schematu dawkowania decyduje lekarz prowadzący.</p> <p>Cetuksymab stosowany jest w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI (pierwsza linia leczenia) z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii (bez chemioterapii) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (ocena na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych).</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFIRI – stosowana w odstępach 14-dniowych.</p>	<p>Badania podczas kwalifikowania do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2) ocena stanu genów <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i> (wykluczenie obecności mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz wykluczenie mutacji w genie <i>BRAF V600E</i>; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny, b) bilirubiny – w surowicy; 5) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) transaminaz (AspAT, AlAT), b) magnezu – w surowicy; 6) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym; 7) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;

<ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1500/mm³, • stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl; <p>10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), • aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, • stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy; <p>11) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;</p> <p>12) wykluczenie ciąży;</p> <p>13) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p> <p>14) przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu – niżej wymienione – nieobecne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc, • nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą. <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (<u>w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez cetuksymabu</u>).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia</p>	<p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie cetuksymabu, z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 – brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).</p> <p>Panitumumab – 6 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFOX (pierwsza linia leczenia) z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii (bez chemioterapii) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (ocena na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych).</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFOX – stosowana w odstępach 14-dniowych.</p> <p>Panitumumab – stosowany w odstępach 14-dniowych.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie panitumumabu z powodu działań niepożądanych, to maksymalny czas do</p>	<p>8) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;</p> <p>9) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;</p> <p>10) EKG;</p> <p>11) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Badania podczas kwalifikowania do leczenia bewacyzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2) potwierdzona obecność mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS (w jednym z eksonów 2.,3. lub 4.) w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny, b) bilirubiny – w surowicy; 5) oznaczenie aktywności: <ol style="list-style-type: none"> a) transaminaz (AspAT, AlAT), – w surowicy; 6) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT); 7) oznaczenie INR;
---	--	--

<p>Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO; 4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc; 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO. <p>II. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab</p> <p>1. Kryteria kwalifikowania</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej; 5) wcześniejsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI; 6) potwierdzona obecność mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS (w jednym z eksonów 2.,3. lub 4.) w przypadku 	<p>podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można zredukować dawkę oksaliplatyny do 65 mg/m² powierzchni ciała, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).</p> <p>W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu 4 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).</p> <p>Bewacyzumab – 10 mg/kg masy ciała dożylnie (schemat FOLFOX-4) lub 5 mg/kg masy ciała dożylnie (schemat FOLFIRI) we wlewie trwającym 30-90 minut (dzień 1.) wraz z chemioterapią według schematów:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) FOLFIRI – pierwsza linia leczenia; b) FOLFOX-4 – druga linia leczenia. <p>Bewacyzumab – stosowany w odstępach 14-dniowych z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii (bez chemioterapii) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby w ocenie przeprowadzonej na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych (lek nie może być stosowany w monoterapii w drugiej linii leczenia)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 8) badanie ogólne moczu; 9) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym; 10) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 11) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów; 12) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej; 13) EKG; 14) pomiar ciśnienia tętniczego; 15) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Badania przy kwalifikacji do leczenia afliberceptem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny, b) bilirubiny – w surowicy; 4) oznaczenie aktywności: <ol style="list-style-type: none"> a) transaminaz (AspAT, AlAT), – w surowicy; 5) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT);
---	---	---

<p>stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterpią FOLFIRI;</p> <p>7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;</p> <p>8) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</p> <p>9) wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>10) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$, • bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, • stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$; <p>11) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), • aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, • stężenie kreatyniny w granicach normy; <p>12) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;</p> <p>13) wykluczenie ciąży;</p> <p>14) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p>	<p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie bewacyzumabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można zredukować dawkę oksaliplatyny do 65 mg/m^2 powierzchni ciała, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).</p> <p>W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie (bewacyzumab w monoterapii) lub częściowo (bewacyzumab z fluoropirymidyną pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 – brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).</p> <p>Aflibercept - 4 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (dzień 1) wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI.</p> <p>Cykl leczenia powtarza się co dwa tygodnie.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie afliberceptu, z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p>	<p>6) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT);</p> <p>7) badanie ogólne moczu;</p> <p>8) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;</p> <p>9) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;</p> <p>10) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;</p> <p>11) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane KT klatki piersiowej;</p> <p>12) EKG;</p> <p>13) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>14) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Badania przy kwalifikacji do terapii skojarzonej triflurydyną oraz typracylem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie bilirubiny całkowitej; 3) stężenie kreatyniny; 4) aktywność transaminaz (AspAT, AlAT); 5) badanie ogólne moczu; 6) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;
--	---	--

15) przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu – niżej wymienione – nieobecne:

- nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (chorzy kwalifikowani do leczenia bewacyzumabem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),
- czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
- niestabilne nadciśnienie tętnicze,
- niestabilna choroba niedokrwienna serca,
- naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
- wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
- stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
- stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (dopuszczalne jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej),
- niegojące się rany,
- zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,
- białkomocz (z wyjątkiem stopnia 1 wg CTCAE),
- alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez bewacyzumabu).

Aflibercept nie może być stosowany w monoterapii.

Triflurydyna w skojarzeniu z typiracylem - zalecana dawka początkowa u dorosłych to 35 mg/m² pc./dawkę podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu, podawana tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości zwiększanej o 5 mg. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę. Jeśli dawki pominięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjąć pominiętych dawek.

7) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy.

Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia:
 - a) kreatyniny,
 - b) bilirubiny
 – w surowicy;
- 3) oznaczenie stężenia:
 - a) transaminaz (AspAT, AlAT),
 - b) fosfatazy alkalicznej,
 - c) magnezu
 – w surowicy;
- 4) ocena powikłań skórnych;
- 5) inne badanie w razie wskazań klinicznych.

Jeżeli cetuksymab lub panitumumab stosowany jest łącznie z chemioterapią (pierwsza linia leczenia) to badanie morfologii krwi, oznaczenie stężenia kreatyniny oraz ocenę powikłań skórnych wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, a pozostałe badania przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia.

Jeżeli panitumumab lub cetuksymab stosowane są w monoterapii (trzecia linia leczenia), to ocenę powikłań skórnych wykonuje się przed każdym podaniem leku, a pozostałe badania nie rzadziej niż co miesiąc.

2. Określenie czasu leczenia

Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakikolwiek składnik chemioterapii;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne klinicznie działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE;
- 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

III. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab

1. Kryteria kwalifikowania

- 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
- 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
- 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
- 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;
- 5) nieobecne mutacje w genach *KRAS* i *NRAS* (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja *BRAF V600E*;

Badania należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych.

Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem:

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia:
 - a) kreatyniny,
 - b) bilirubiny– w surowicy;
- 3) oznaczenie aktywności:
 - a) transaminaz (AspAT, AlAT),
 - b) fosfatazy alkalicznej– w surowicy;
- 4) badanie ogólne moczu;
- 5) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 6) inne badanie w razie wskazań klinicznych.

Badanie morfologii krwi, oznaczenie stężenia kreatyniny oraz pomiar ciśnienia tętniczego wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, a pozostałe badania przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia. Badania należy zawsze wykonać w przypadku wskazań klinicznych.

Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia afliberceptem:

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia:
 - a) kreatyniny,
 - b) bilirubiny

<p>6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;</p> <p>7) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</p> <p>8) wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none">• liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$,• bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,• stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$; <p>10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <ul style="list-style-type: none">• stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),• aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,• stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy; <p>11) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFOX;</p> <p>12) niestosowanie wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną;</p> <p>13) wykluczenie ciąży;</p>		<p>– w surowicy;</p> <p>3) oznaczenie aktywności:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AlAT),</p> <p>b) fosfatazy alkalicznej</p> <p>– w surowicy;</p> <p>4) badanie ogólne moczu;</p> <p>5) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>6) inne badanie w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Morfologię krwi z rozmazem wykonuje się w odstępach 2-tygodniowych lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia jeżeli podanie leku było opóźnione. Pozostałe badania wykonuje się w odstępach 4-tygodniowych (co drugi cykl leczenia) lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii jeżeli podanie leku było opóźnione lub w przypadku zaistnienia wskazań klinicznych.</p> <p>Monitorowanie skuteczności leczenia afliberceptem, bewacyzumabem, cetuksymabem lub panitumumabem:</p> <p>1) badanie KT odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych;</p> <p>2) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;</p> <p>3) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <p>1) nie rzadziej niż w odstępach 12-tygodniowych z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia;</p>
---	--	--

- 14) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
- 15) przeciwwskazania do zastosowania panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne:
- włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc,
 - nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.
- Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez panitumumabu).
2. Określenie czasu leczenia
- Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.
3. Kryteria wyłączenia z programu
- 1) objawy nadwrażliwości na panitumumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;
 - 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
 - 3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
 - 4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;
 - 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.
- III. Leczenie drugiej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab – wyłącznie u chorych, którzy nie otrzymali wymienionego leku podczas pierwszej linii leczenia.**

- 2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby;
- 3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych.

Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.

Monitorowanie leczenia terapią skojarzoną triflurydyną oraz typiracylem

Badanie przeprowadzane przed każdym cyklem podania leku:

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) stężenie bilirubiny całkowitej;
- 3) stężenie kreatyniny;
- 4) aktywność transaminaz (AspAT, AlAT);
- 5) badanie ogólne moczu;

Odpowiednie badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 8 tygodni lub w razie podejrzenia progresji choroby.

Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy VII pkt. 1, powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.

Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością

<p>1. Chemioterapia według schematu FOLFOX-4 z bewacyzumabem w przypadku chorych, którzy otrzymali irynotekan w pierwszej linii leczenia zaawansowanego nowotworu. Do leczenia nie mogą być kwalifikowani chorzy, którzy otrzymali oksaliplatinę podczas uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej (kryterium wyłączenia).</p> <p>Kryteria kwalifikowania – stan sprawności w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO oraz typowe dla chemioterapii i umieszczone w punkcie 1. w przypadku stosowania bewacyzumabu w pierwszej linii z wyjątkiem punktów 4), 5), 6), 8) i 12).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia</p> <p>Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;2) progresja choroby w trakcie leczenia;3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;4) utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE;5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO. <p>IV. Leczenie drugiej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej aflibercept</p> <p>1. Kryteria kwalifikowania</p>		<p>zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <ol style="list-style-type: none">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;4) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy VII pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.
--	--	--

<ol style="list-style-type: none">1) histologicznie potwierdzony raka jelita grubego;2) potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie wyników badań obrazowych;3) brak możliwości wykonania radykalnej metastazektomii;4) udokumentowana nieskuteczność zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i oksaliplatyny;5) niestosowanie wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem irynotekanu lub afliberceptu;6) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST;7) stan sprawności ogólnej:<ul style="list-style-type: none">- 0 według klasyfikacji Zubroda-WHO i dowolna liczba przerzutów w narządach odległych lub- 1 według klasyfikacji Zubroda-WHO i jedna lokalizacją przerzutu w narządach odległych;8) wiek powyżej 18. roku życia;9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:<ol style="list-style-type: none">a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$,b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:		
--	--	--

<ul style="list-style-type: none">a) stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,c) stężenie kreatyniny w granicach normy; <p>11) wykluczenie ciąży;</p> <p>12) nieobecność przerzutów w mózgu (w przypadku objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest wykluczenie przerzutów na podstawie badania obrazowego);</p> <p>13) nieobecność przeciwwskazań do chemioterapii według schematu FOLFIRI ;</p> <p>14) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania afliberceptu, którymi są:</p> <ul style="list-style-type: none">a) nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (pacjenci kwalifikowani do leczenia afliberceptem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),b) czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,c) nie poddające się kontroli nadciśnienie tętnicze,d) zastoinowa niewydolność krążenia klasy III lub IV wg NYHA,e) tętniczy incydent zatorowo-zakrzepowy,f) żylnie zdarzenie zakrzepowo-zatorowe zagrażające życiu-stopień IV (w tym zatorowość płucna),		
---	--	--

- g) choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
- h) wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
- i) stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
- j) niegojące się rany,
- k) zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,
- l) białkomocz $\geq 2\text{g}/24$ godziny oznaczony w dobowej zbiorce moczu - jeśli poprzedzające badanie ogólne moczu było nieprawidłowe,
- m) nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

2. Określenie czasu leczenia

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) objawy nadwrażliwości na aflibercept lub którykolwiek składnik chemioterapii według schematu FOLFIRI;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO;
- 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności według klasyfikacji Zubroda-WHO do stopnia 2 lub wyższych.

V. Leczenie trzeciej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab lub cetuksymab w monoterapii.

1. Kryteria kwalifikowania

- 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
- 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
- 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
- 4) brak wcześniejszego leczenia panitumumabem lub cetuksymabem z powodu raka jelita grubego;
- 5) nieobecne mutacje w genach *KRAS* i *NRAS* (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie *BRAF V600E*;
- 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
- 8) wiek powyżej 18. roku życia;
- 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - liczba płytek krwi większa lub równa $0,75 \times 10^5/\text{mm}^3$,
 - bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1000/\text{mm}^3$,
 - stężenie hemoglobiny większe lub równe 8,0 g/dl;
- 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
 - stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),

- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
- stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy;

11) wykluczenie ciąży;

12) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);

13) przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu lub panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne:

- włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,
- nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.

Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – brak standardowego leczenia).

2. Określenie czasu leczenia

Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub panitumumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

VI. Leczenie trzeciej lub czwartej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem terapii skojarzonej triflurydyną oraz typiracylem.

1. Kryteria kwalifikowania

- 1) Potwierdzony histologicznie rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)
- 2) potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie badań obrazowych;
- 3) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie;
- 4) wiek \geq 18 rok życia;
- 5) stan sprawności ogólnej według WHO 0-1;
- 6) wyniki badań laboratoryjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 7) udokumentowana nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatinie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie triflurydyną/typiracylem kontynuuje się do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.

3. Kryteria zakończenia udziału w programie

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na triflurydynę/typiracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) progresja choroby;
- 3) wystąpienie niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności;
- 4) stan sprawności według WHO 3-4.

VII. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej

- 1) Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 3) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.
- 4) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.

LECZENIE RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego. W przypadku pacjentów z marskością wątroby w wywiadzie ze zmianami o średnicy >1 cm możliwe jest odstępianie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w tomografii komputerowej (TC) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), z obrazowaniem w trzech fazach: tętnicznej, żyłnej wrotnej i równowagi, ze wzmocnieniem w fazie tętnicznej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żyłnej wrotnej lub równowagi (zmiana hipodensyjna); 2) brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub jego nieskuteczność; 3) stan sprawności 0-1 według WHO; 4) czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh; 5) nieobecność przerzutów poza wątrobą; 6) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami RECIST; 7) wskaźniki morfologii krwi: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 8,5 g/dl, b) liczba granulocytów większa lub równa $1,0 \times 10^9/l$, 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sorafenib jest stosowany w dobowej dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg) bez przerw. 2. W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się nasilenia tych objawów oraz należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki sorafenibu do 400 mg dziennie (2 tabletki po 200 mg raz dziennie). 3. Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 4 tygodni pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie. 4. Jeżeli pomimo zmniejszenia dawki do 400 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zredukować dawkę leku do 400 mg podawanych co drugi dzień. 5. Dalsze redukcje dawki leku nie są możliwe - ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia sorafenibem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie raka wątrobowokomórkowego histologiczne lub cytologiczne lub radiologiczne przy pomocy kontrastowej trójfazowej dynamicznej CT lub MRI (u pacjentów z marskością wątroby); 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, wapnia, białka, glukozy, albumin, AFP w surowicy; 4) oznaczenie antygenu HBS oraz przeciwciał anty-HCV w surowicy; 5) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego; 6) tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej (w celu wykluczenia przerzutów pozawątrobowych); 7) RTG klatki piersiowej; 8) EKG; 9) próba ciążowa (u kobiet w wieku rozrodczym); 10) pomiar ciśnienia tętniczego. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego

<p>c) liczba płytek większa lub równa $60 \times 10^9/l$;</p> <p>8) wskaźniki czynności nerek - stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5-krotności górnej granicy normy;</p> <p>9) wskaźniki czynności wątroby:</p> <p>a) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 3 mg/dl,</p> <p>b) stężenie AspAT i AlAT mniejsze lub równe 5-krotności górnej granicy normy,</p> <p>c) stężenie albumin większe lub równe 3 g/dl,</p> <p>d) INR mniejsze lub równe 2,3 lub czas protrombinowy przedłużony o maksymalnie 6 sekund powyżej górnej granicy normy;</p> <p>10) niestosowanie w przeszłości farmakologicznego leczenia przeciwnowotworowego z powodu raka wątrobowokomórkowego;</p> <p>11) u kobiet w wieku rozrodczym wykluczenie ciąży na podstawie testu ciążowego.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <p>1) brak udokumentowanego rozpoznania raka wątrobowokomórkowego zgodnie z kryteriami włączenia;</p> <p>2) przebyta chemioterapia lub innego rodzaju farmakologiczne leczenie z powodu raka wątrobowokomórkowego;</p> <p>3) możliwość zastosowania leczenia miejscowego raka wątrobowokomórkowego;</p> <p>4) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;</p> <p>5) stan sprawności 2-4 według WHO;</p> <p>6) obecność przerzutów poza wątrobą;</p> <p>7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</p>		<p>28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane):</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>b) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny w surowicy,</p> <p>c) pomiar ciśnienia tętniczego,</p> <p>d) inne - w razie wskazań klinicznych;</p> <p>2) nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu jeżeli leczenie było czasowo przerwane):</p> <p>a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy,</p> <p>b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,</p> <p>c) tomografia komputerowa jamy brzusznej,</p> <p>d) RTG klatki piersiowej,</p> <p>e) EKG,</p> <p>f) inne badania – w razie wskazań klinicznych;</p> <p>3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <p>a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy,</p> <p>b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,</p> <p>c) tomografia komputerowa jamy brzusznej,</p> <p>d) RTG klatki piersiowej,</p> <p>e) EKG.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie</p>
--	--	---

<p>8) obecność istotnych schorzeń współistniejących;</p> <p>9) uszkodzenie szpiku kostnego, nerek lub wątroby (brak spełnienia laboratoryjnych kryteriów włączenia do programu);</p> <p>10) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>11) brak zgody na stosowanie efektywnej antykoncepcji (u mężczyzn lub u kobiet w okresie prokreacyjnym).</p> <p>3. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafenib lub którąkolwiek substancję pomocniczą;2) obiektywna progresja choroby w trakcie stosowania leku;3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia, w tym istotnego pogorszenia stanu sprawności ogólnej;4) istotne, w ocenie lekarza prowadzącego, pogorszenie jakości życia świadczeniobiorcy;5) rezygnacja świadczeniobiorcy.		<p>leczenia;</p> <ol style="list-style-type: none">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.
--	--	---

LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu lub afatynibu (mutacja w genie EGFR) albo drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu (mutacja w genie EGFR)</p> <p>1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified – NOS); <p>1.2. obecność mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor – EGFR) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p>	<p>Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikowaniu do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> a) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; b) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów EGFR oraz ALK lub ROS1) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD1 lub PDL1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych (w pierwszej kolejności należy wykonać badanie w kierunku mutacji w genie EGFR, co uzasadniają wytyczne postępowania diagnostycznego); c) morfologia krwi z rozmazem; d) oznaczenia stężenia kreatyniny; e) oznaczenie stężenia bilirubiny; f) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; g) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; h) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; i) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1; j) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; k) elektrokardiografia (EKG); l) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; m) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.

- 1.3. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- 1.4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- 1.5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- 1.6. wiek powyżej 18. roku życia;
- 1.7. sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów WHO lub ECOG;
- 1.8. nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);
- 1.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 1.10. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- 1.11. czynności wątroby umożliwiające leczenie:

2. Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia

- a) morfologia krwi z rozmazem;
- b) oznaczenia stężenia kreatyniny;
- c) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- f) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- g) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1;
- h) EKG.
- i) oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku alektynibu

Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych z wyjątkiem badań czynnościowych tarczycy, które powinny być wykonywane co 8 tygodni. W przypadku pembrolizumabu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 6-12 tygodniowych. W przypadku atezolizumabu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 3-6 tygodniowych.

W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania - 14 dni).

W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetakselem i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel.

<p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>1.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania erlotynibu lub gefitynibu lub afatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>1.14. wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania – dotyczy jedynie stosowania afatynibu lub erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia;</p> <p>1.15. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów) - dotyczy stosowania erlotynibu lub gefitynibu w drugiej linii leczenia;</p> <p>1.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) – ozymertynib (mutacja T790M w genie EGFR)</p>		<p>W przypadku alektynibu oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej powinno być wykonywane co 2 tygodnie w ciągu pierwszego miesiąca a następnie w razie wskazań klinicznych.</p> <p>3. Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia</p> <p>a) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>b) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania - 14 dni).</p> <p>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetakselem i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel.</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 9. pkt. 9.1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p>
--	--	--

2.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:

- a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub
- b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, lub
- c) raka niedrobnokomórkowego NOS;

2.2. progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z mutacją aktywującą w genie EGFR;

2.3. obecność mutacji T790M w genie EGFR potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;

2.4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;

2.5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększenia dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;

2.6. wiek powyżej 18. roku życia;

2.7. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;

- a) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- b) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych – SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- c) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ);
- d) w przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 9. pkt. 9.1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.

- | | | |
|--|--|--|
| <p>2.8. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (śródmiąższowa choroba płuc, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca);</p> <p>2.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>2.10. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>2.11. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none">a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; <p>2.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>2.13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>2.14. ustąpienie lub zmniejszenie do I. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</p> <p>2.15. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p> | | |
|--|--|--|

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

3. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pacjentów z rearanżacją w genie ALK przy wykorzystaniu substancji czynnej:

- a) kryzotynib (rearanżacja genów ALK lub ROS1) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w drugiej lub trzeciej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu),
 - b) alektynib (rearanżacja genu ALK) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem;
- 3.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka; w przypadku alektynibu dodatkowo dopuszcza się rozpoznanie raka wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS
- 3.2. obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescencje in situ hybridisation – FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu lub obecność rearanżacji w genie ROS-1 na

<p>podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3.3. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</p> <p>3.4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>3.5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; W przypadku alektynibu nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów</p>		
---	--	--

- neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- 3.6. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
 - 3.7. wiek powyżej 18 roku życia;
 - 3.8. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
 - 3.9. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);
 - 3.10. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
 - 3.11. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
 - 3.12. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
 - a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
 - 3.13. nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu lub alektynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
 - 3.14. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

<p>4. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) – pembrolizumab (ekspresja PDL1 \geq 50%)</p> <p>4.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy);</p> <p>4.2. obecność ekspresji PDL1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych potwierdzona z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263;</p> <p>4.3. wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zvalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>4.4. zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;</p> <p>4.5. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>4.6. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby</p>		
--	--	--

<p>zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>4.7. wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>4.8. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>4.9. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;</p> <p>4.10. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>4.11. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>4.12. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>4.13. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none">a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; <p>4.14. nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>4.15. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>4.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p>		
---	--	--

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

5. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem niwolumabu w raku płaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz atezolizumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1)

- 5.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w przypadku kwalifikowania do leczenia niwolumabem oraz płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym w przypadku kwalifikowania do leczenia atezolizumabem;
- 5.2. wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
- 5.3. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- 5.4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów

<p>oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5.5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>5.6. wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>5.7. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>5.8. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;</p> <p>5.9. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie wyłącznej suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>5.10. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>5.11. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>5.12. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none">a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;		
--	--	--

- 5.13. nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 5.14. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;
- 5.15. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
- 5.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

6. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem nintedanibu

- 6.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczolakoraka;
- 6.2. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- 6.3. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów

<p>oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>6.4. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>6.5. wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>6.6. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>6.7. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; leczenia (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego);</p> <p>6.8. wykluczenie współwystępowania w przeszłości choroby zakrzepowo-zatorowej;</p> <p>6.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>6.10. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>6.11. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none">a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; <p>6.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu;</p>		
---	--	--

- 6.13. wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;
- 6.14. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów);
- 6.15. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

7. Określenie czasu leczenia w programie

7.1. Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib) lub ALK/ROS1 (kryzotynib, alektynib) lub inhibitor angiogenezy (nintedanib)

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:

- a) z zasadami terapii określonymi w punktach 7.1.1., 7.1.2., 7.1.3. oraz
- b) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 8.

7.1.1. Stosowanie leków anti-EGFR (w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia) lub anti-ROS1 lub anti-ALK (w ramach pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia) lub inhibitorów angiogenezy jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

7.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

- przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
- w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni) lub w przypadku stosowania nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania - 14 dni).

7.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:

- zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);
- zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.

7.2. Inhibitory PD1 (pembrolizumab, niwolumab) lub PDL1 (atezolizumab)

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:

- a) z zasadami terapii określonymi w punktach 7.2.1., 7.2.2., 7.2.3. oraz
- b) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 8.

7.2.1. Stosowanie pembrolizumabu (I linia leczenia), niwolumabu (II linia leczenia) lub atezolizumabu (II linia leczenia) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Podczas stosowania w/w leków możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia:

- a) zapalenia płuc w stopniu 2. lub większym;
- b) biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego w stopniu 2. lub większym;
- c) aktywności transaminaz większej niż 3-krotna i mniejszej niż 5-krotna wartość górnej granicy normy lub stężenia bilirubiny całkowitej większej niż 1,5-krotna i mniejszej niż 3-krotna wartość górnej granicy normy;
- d) stężenia kreatyniny większego niż 1,5-krotna i mniejszego niż 6-krotna wartość górnej granicy normy lub zwiększenia powyżej 1,5-krotności wartości stwierdzonej przed leczeniem;
- e) innych niepożądanych działań w stopniu 3. lub większym.

- 7.2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):
- przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
 - w czasie leczenia – co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni).

7.2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:

- zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji miększu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);
- zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans – MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.

8. Kryteria wyłączenia z programu

- 8.1. wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.:

<p>a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%, lub</p> <p>b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją w obrębie OUN leczonych kryzotynibem albo alektynibem, u których dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią OUN (wówczas w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN konieczność przerwania leczenia kryzotynibem lub alektynibem).</p> <p>8.2. pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>8.3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. common terminology criteria for adverse events – version 4.03.);</p> <p>8.4. wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.);</p> <p>8.5. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>8.6. wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 7.2.1. podczas stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1;</p>		
---	--	--

- 8.7. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;
- 8.8. przerwanie stosowania inhibitorów EGFR i ALK oraz ROS1 dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;
- 8.9. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 8.10. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).

9. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej

- 9.1. Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 9.2. Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 9.1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 9.3. Pacjenci, o których mowa w pkt. 9.1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.
- 9.4. Pacjenci, o których mowa w pkt. 9.1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.

LECZENIE MIĘSAKÓW TKANEK MIĘKKICH

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie mięsaków tkanek miękkich trabektedyną</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) rozpoznanie zaawansowanego miejscowo (nieresekcyjnego) lub przerzutowego mięsaka o typie histologicznym tłuszczakomięsaka (liposarcoma) lub mięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma);</p> <p>2) stopień sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO;</p> <p>3) należna masa ciała (dopuszczalny ubytek masy ciała mniejszy niż 10% wartości należnej);</p> <p>4) niewystępowanie poważnych chorób współistniejących o istotnym znaczeniu dla zastosowania chemioterapii;</p> <p>5) możliwość przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST;</p> <p>6) liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) większa lub równa 1500/mm³;</p> <p>7) liczba płytek krwi większa lub równa 100 000/mm³;</p> <p>8) stężenie bilirubiny nieprzekraczające górnej granicy normy;</p> <p>9) aktywność fosfatazy zasadowej mniejsza lub równa 2,5-krotności górnej granicy normy (jeżeli podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej może być pochodzenia kostnego, należy brać pod uwagę izoenzymy wątrobowe 5-nukleotyduzy lub GGT);</p> <p>10) poziom albuminy większy lub równy 25 g/l;</p> <p>11) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) mniejsza lub równa 2,5-krotności górnej granicy normy;</p>	<p>1. Dawkowanie trabektedyny</p> <p>1.1 Zalecana dawka trabektedyny wynosi 1,5 mg/m² powierzchni ciała.</p> <p>1.2 Podanie leku obejmuje wlew dożylny trwający 24 godziny. Lek podaje się przez cewnik w żyłę centralnej.</p> <p>1.3 Przerwa pomiędzy cyklami leczenia wynosi 3 tygodnie.</p> <p>1.4 W ramach premedykacji należy zastosować kortykosteroidy.</p> <p>1.5 Przed podaniem drugiej i kolejnych dawek leku muszą być spełnione łącznie następujące kryteria dotyczące parametrów biochemicznych:</p> <p>1) liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) większa lub równa 1500/mm³;</p> <p>2) liczba płytek krwi większa lub równa 100 000/mm³;</p> <p>3) stężenie bilirubiny nieprzekraczające górnej granicy normy;</p> <p>4) aktywność fosfatazy zasadowej mniejsza lub równa 2,5-krotności górnej granicy normy (jeżeli podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej może być pochodzenia kostnego, należy brać pod uwagę izoenzymy wątrobowe</p>	<p>1. Leczenie mięsaków tkanek miękkich trabektedyną</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <p>1) histologiczne potwierdzenie określonego typu mięsaka zgodnie z kryteriami włączenia - w przypadku diagnostyki mięsaka gładkokomórkowego konieczne wykonanie immunohistochemicznego oznaczenia desminy;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej (w tym 5-nukleotyduzy lub GGT, w przypadku gdy podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej może być pochodzenia kostnego);</p> <p>9) oznaczenie poziomu albumin w surowicy;</p> <p>10) oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej;</p> <p>11) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>12) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego odpowiednich okolic ciała.</p> <p>1.2. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>1) badania biochemiczne:</p>

<p>12) klirens kreatyniny większy lub równy 30 ml/min w przypadku monoterapii;</p> <p>13) stężenie kreatyniny w surowicy mniejsze lub równe 1,5 mg/dl (132,6 $\mu\text{mol/l}$) lub klirens kreatyniny większy lub równy 60 ml/min w przypadku terapii skojarzonej;</p> <p>14) poziom kinazy kreatynowej mniejszy lub równy 2,5-krotności górnej granicy normy;</p> <p>15) stężenie hemoglobiny większe lub równe 9 g/dl;</p> <p>16) udokumentowana progresja choroby podczas przynajmniej jednej linii chemioterapii z udziałem doksorubicyny lub ifosfamidu zastosowanej z powodu zaawansowanego miejscowo (nieresekcyjnego) lub przerzutowego mięsaka o typie histologicznym tłuszczakomięsaka (liposarcoma) lub mięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma);</p> <p>17) zastosowanie nie więcej niż 3 linii wcześniejszej chemioterapii. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <p>1) nadwrażliwość na trabektedynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) współistniejące poważne lub niekontrolowane zakażenie;</p> <p>3) wystąpienie poważnej, nawracającej i trudno odwracalnej toksyczności (stopień 3-4) podczas wcześniejszej chemioterapii;</p> <p>4) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>5) jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej febrze.</p> <p>1.3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 1.4.</p> <p>1.4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1) progresja choroby - oceniana zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>2) działania niepożądane powyżej 2 stopnia według WHO</p>	<p>5-nukleotyduzy lub GGT);</p> <p>5) poziom albuminy większy lub równy 25 g/l;</p> <p>6) aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) mniejsza lub równa 2,5-krotności górnej granicy normy;</p> <p>7) klirens kreatyniny większy lub równy 30 ml/min w przypadku monoterapii;</p> <p>8) stężenie kreatyniny w surowicy mniejsze lub równe 1,5 mg/dl (132,6 $\mu\text{mol/l}$) lub klirens kreatyniny większy lub równy 60 ml/min w przypadku terapii skojarzonej;</p> <p>9) poziom kinazy kreatynowej mniejszy lub równy 2,5-krotności górnej granicy normy;</p> <p>10) stężenie hemoglobiny większe lub równe 9 g/dl.</p> <p>1.6 W przypadku niespełnienia kryteriów określonych w ust. 1.5 należy opóźnić podanie trabektedyny aż do osiągnięcia przez parametry biochemiczne wymaganych wartości.</p> <p>1.7 Opóźnienie podania drugiej i kolejnych dawek leku nie może wynosić więcej niż 3 tygodnie. Brak spełniania w tym okresie kryteriów określonych w ust. 1.5 nakazuje zakończenie udziału w programie.</p> <p>2. Dawkowanie pazopanibu</p> <p>1) Zalecana dawka pazopanibu wynosi 800 mg raz na dobę.</p> <p>2) W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia w celu opanowania działań</p>	<p>a) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>b) oznaczenie stężenia hemoglobiny,</p> <p>c) oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny,</p> <p>d) oznaczenie stężenia bilirubiny,</p> <p>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej,</p> <p>f) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,</p> <p>g) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej (w tym 5-nukleotyduzy lub GGT, w przypadku gdy podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej może być pochodzenia kostnego),</p> <p>h) oznaczenie poziomu albumin w surowicy,</p> <p>i) oznaczenie poziomu kinazy kreatynowej.</p> <p>Badania należy wykonywać raz w tygodniu podczas dwóch pierwszych cykli leczenia oraz co najmniej raz między zastosowaniem leku w kolejnych cyklach leczenia.</p> <p>2) badania obrazowe</p> <p>Badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego odpowiednich okolic ciała - wykonywane co 7-9 tygodni oraz nie rzadziej niż co 3 cykle terapii.</p> <p>Odpowiedź na leczenie należy oceniać zgodnie z kryteriami RECIST.</p> <p>2. Leczenie mięsaków tkanek miękkich pazopanibem</p> <p>2.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <p>1) histologiczne potwierdzenie określonego typu mięsaka zgodnie z kryteriami włączenia;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) oznaczenie poziomu kreatyniny w surowicy lub klirensu kreatyniny;</p> <p>4) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p>
--	---	--

(z wyłączeniem przejściowych objawów typowych dla leczenia trabektedyną);

3) niespełnienie kryteriów wymaganych przy podaniu kolejnej dawki leku;

4) rezygnacja pacjenta.

2. Leczenie mięsaków tkanek miękkich pazopani be m

2.1. Kryteria kwalifikacji:

1) rozpoznanie histopatologiczne zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) jednego z niżej wymienionych mięsaków tkanek miękkich:

- a) fibroblastycznego (włókniakomięsak dorosłych-ang. adult fibrosarcoma, śluzakowłókniakomięsak-ang.myxofibrosarcoma, stwardniały nabłonkowy włókniakomięsak-ang.sclerosing epithelioid fibrosarcoma, guz włókniasty-ang.malignant solitary fibrous tumour),
- b) fibrohistiocytarnego (pleomorficzny mięsak histiocytarny włókniasty-ang.pleomorphic malignant fibrous histiocytoma-MFH, giant cell MFH, inflammatory MFH),
- c) mięśniakomięsaka gładkokomórkowego-ang.leiomyosarcoma,
- d) złośliwego guza kłębka-ang. malignant glomus tumour,
- e) mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego pleomorficznego lub pęcherzykowego-ang.rhabdomyosarcoma pleomorphicum, rhabdomyosarcoma alveolare,
- f) guza naczyniowego (nabłonkowy śródbłoniak krwionośny-ang.epithelioid hemangioendothelioma, mięsaki naczyń krwionośnych-ang.angiosarcoma),
- g) guza o niepewnej histogenezie (mięsaki maziówkowe-ang.synovial sarcoma, mięsaki epitelioidalne-ang.epithelioid sarcoma, mięsaki pęcherzykowate-alveolar soft part sarcoma, mięsaki jasnokomórkowe-ang.clear cell sarcoma,

niepożądanych dawkę należy dostosowywać, zmieniając ją stopniowo za każdym razem o 200 mg.

3) Dawka pazopaniibu nie powinna być większa niż 800 mg.

3. Dawkowanie sunitynibu

1) Zalecana dawka sunitynibu wynosi 37,5 mg raz na dobę.

2) W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia w celu opanowania działań niepożądanych dawkę należy dostosowywać, zmieniając ją stopniowo za każdym razem o 12,5 mg.

5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej;

6) badania obrazowe do potwierdzenia progresji choroby wg RECIST;

7) badanie elektrokardiograficzne;

8) badanie echokardiograficzne;

9) oznaczenie poziomu TSH;

10) badanie tomografii komputerowej (ewentualnie rezonansu magnetycznego) klatki piersiowej i innej lokalizacji, pozwalające na ocenę lokalizacji, w której stwierdza się zmiany nowotworowe konieczne dla monitorowania leczenia;

11) test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym.

2.2. Monitorowanie leczenia:

1) badania biochemiczne:

- a) morfologia krwi z rozmazem,
- b) oznaczenia poziomu kreatyniny w surowicy lub klirensu kreatyniny,
- c) oznaczenie stężenia bilirubiny,
- d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej.

Badania wymienione w pkt 1 lit. a i b należy wykonywać co 4-6 tygodni lub częściej w przypadkach uzasadnionych klinicznie.

Badania wymienione w pkt 1 lit. c i d należy wykonywać w 3., 5., 7. i 9. tygodniu, a następnie w 3. i 4. miesiącu leczenia oraz w przypadkach uzasadnionych klinicznie. Należy kontynuować okresową kontrolę również po 4. miesiącu leczenia.

2) inne badania:

- a) systematyczna kontrola ciśnienia tętniczego.

Badania należy przeprowadzać podczas każdej wizyty świadczeniobiorcy – nie rzadziej niż raz na 4-6 tygodni.

3) badania obrazowe

Badania obrazowe (tomografia komputerowa, ewentualnie

<p>desmoplastyczne guzy drobnokrętkomórkowe-ang.desmoplastic small round cell tumour, pozanerkowe guzy rabdoidalne-ang.extrarenal rhabdoid tumour, nowotwory mezenchymalne ang. malignant mesenchymoma, PEComa, mięsaki błony wewnętrznej-ang. intimal sarcoma),</p> <p>h) złośliwego obwodowego guza osłonek nerwowych;</p> <p>2) stopień złośliwości histologicznej średni lub wysoki (G2 lub G3);</p> <p>3) progresja choroby (wg kryteriów RECIST):</p> <p>a) w trakcie lub przynajmniej po jednym schemacie chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej, lub</p> <p>b) w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej;</p> <p>4) wiek powyżej 18 lat;</p> <p>5) stopień sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO;</p> <p>6) brak przerzutów w obrębie OUN;</p> <p>7) wydolność szpiku kostnego wyrażona następującymi wartościami:</p> <p>a) poziom hemoglobiny większy lub równy 9,0 g/dl,</p> <p>b) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa 1500/mm³,</p> <p>c) liczba płytek krwi większa lub równa 100 000/mm³;</p> <p>8) poziom kreatyniny mniejszy lub równy 1,5-krotności górnej granicy normy lub klirens kreatyniny większy lub równy 50 ml/min;</p> <p>9) poziom bilirubiny mniejszy lub równy 1,5-krotności górnej granicy normy;</p> <p>10) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) mniejsza lub równa 2,5-krotności górnej granicy normy;</p> <p>11) frakcja wyrzutowa lewej komory większa lub równa dolnej granicy normy lokalnej instytucji.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p>		<p>rezonans magnetyczny) w celu oceny kontroli choroby (wg kryteriów RECIST) należy wykonywać nie rzadziej niż co 3 miesiące.</p> <p>3. Leczenie mięsaków tkanek miękkich sunitynibem</p> <p>3.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:</p> <p>1) histologiczne potwierdzenie mięsaka pęcherzykowego zgodnie z kryteriami włączenia;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy lub klirensu kreatyniny;</p> <p>4) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej;</p> <p>6) badanie elektrokardiograficzne;</p> <p>7) badanie echokardiograficzne;</p> <p>8) oznaczenie poziomu TSH;</p> <p>9) badanie tomografii komputerowej (ewentualnie rezonansu magnetycznego) klatki piersiowej i innej okolicy, pozwalające na ocenę lokalizacji, w której stwierdza się zmiany nowotworowe konieczne dla monitorowania leczenia;</p> <p>10) badanie ogólne moczu;</p> <p>11) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>3.2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) badania biochemiczne:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy lub klirensu kreatyniny,</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny,</p> <p>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej,</p>
--	--	--

<p>1) rozpoznanie histopatologiczne mięsaka tkanek miękkich:</p> <ul style="list-style-type: none">a) chrząstniakomięsaka,b) mięsaka Ewinga / prymitywnych guzów neuroektodermalnych,c) tłuszczakomięsaka,d) wszystkich mięśniakomięsaków prążkowanokomórkowych innych niż pleomorficzne i pęcherzykowe,e) mięsaka kościopochodnego,f) nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego,g) włókniakomięsaka guzowatego skóry,h) zapalnego guza miofibroblastycznego,i) złośliwego międzybłoniaka,j) mieszanego guza mezodermalnego trzonu macicy,k) innych typów niewymienionych jako spełniające kryteria włączenia; <p>2) wcześniejsze leczenie inhibitorami angiogenezy;</p> <p>3) niewłaściwa kontrola nadciśnienia tętniczego (wartości powyżej 150/ 90 mmHg);</p> <p>4) przebyte w ciągu ostatnich 6 miesięcy choroby, zabiegi lub stany kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none">a) angioplastyka naczyń wieńcowych,b) stentowanie naczyń wieńcowych,c) zawał mięśnia sercowego,d) niestabilna dusznica bolesna,e) pomostowanie naczyń wieńcowych,f) objawowe choroby naczyń obwodowych (stopień III lub IV wg NYHA),g) epizod naczyniowo- mózgowy,h) zatorowość płucna,i) nieleczone zakrzepica żył głębokich,j) niekontrolowane leczenie lub profilaktyka wtórna epizodów zakrzepowo-zatorowych,k) klinicznie istotne krwawienia,		<ul style="list-style-type: none">e) badanie ogólne moczu; <p>2) inne badania:</p> <ul style="list-style-type: none">a) systematyczna kontrola ciśnienia tętniczego. <p>Badania kontrolne wymienione w punktach 1 i 2 należy przeprowadzać podczas każdej wizyty świadczeniobiorcy – nie rzadziej niż raz na 8-12 tygodni.</p> <p>3) badania obrazowe</p> <p>Badania obrazowe (tomografia komputerowa, ewentualnie rezonans magnetyczny) w celu oceny kontroli choroby (wg kryteriów RECIST) należy wykonywać nie rzadziej niż co 3 miesiące.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <ul style="list-style-type: none">1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia. <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>
---	--	--

- l) duże zabiegi chirurgiczne niezwiązane z leczeniem choroby podstawowej;
- 5) niegojące lub ciężko gojące się rany w ciągu ostatnich 28 dni;
- 6) nadwrażliwość na pazopanib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 7) ciąża lub karmienie piersią.

2.3. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu z powodu progresji lub nieakceptowanej toksyczności.

2.4. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) progresja choroby – oceniana zgodnie z kryteriami RECIST;
- 2) nieakceptowane działania niepożądane lub nadwrażliwość na pazopanib;
- 3) rezygnacja pacjenta.

3. Leczenie mięsaków tkanek miękkich sunitynibem

3.1. Kryteria kwalifikacji:

- 1) rozpoznanie histologiczne mięsaka pęcherzykowatego (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia - przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego (udokumentowana kwalifikacja wielospecjalistyczna z udziałem onkologa klinicznego, onkologa radioterapeuty i chirurga onkologa);
- 2) zmiany mierzalne w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego;
- 3) wiek 18 lat i więcej;
- 4) stopień sprawności 0-2 według klasyfikacji WHO;
- 5) wydolność szpiku kostnego wyrażona następującymi wartościami:
 - a) poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl,

- b) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1000/\text{mm}^3$;
- c) liczba płytek krwi większa lub równa $75\ 000/\text{mm}^3$;
- 6) stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5-krotności górnej granicy normy lub klirens kreatyniny większy lub równy $50\ \text{ml}/\text{min}$;
- 7) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 1,5-krotności górnej granicy normy;
- 8) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) mniejsza lub równa 2,5-krotności górnej granicy normy (lub 5-krotności górnej granicy normy w przypadku przerzutów do wątroby);
- 9) frakcja wyrzutowa lewej komory większa lub równa dolnej granicy normy lokalnej instytucji.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

3.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

- 1) niewłaściwa kontrola nadciśnienia tętniczego (wartości powyżej $150/90\ \text{mmHg}$);
- 2) przebyte w ciągu ostatnich 6 miesięcy choroby, zabiegi chirurgiczne lub stany kliniczne:
 - a) angioplastyka naczyń wieńcowych,
 - b) stentowanie naczyń wieńcowych,
 - c) zawał mięśnia sercowego,
 - d) niestabilna dusznica bolesna,
 - e) pomostowanie naczyń wieńcowych,
 - f) objawowe choroby naczyń obwodowych (stopień III lub IV wg NYHA),
 - g) epizod naczyniowo- mózgowy,
 - h) zatorowość płucna,
 - i) nieleczone zakrzepica żył głębokich,
 - j) niekontrolowane leczenie lub profilaktyka wtórna epizodów zakrzepowo-zatorowych,

<p>k) klinicznie istotne krwawienia, l) duże zabiegi chirurgiczne niezwiązane z leczeniem choroby podstawowej;</p> <p>3) niewygojone naruszenie ciągłości powłok (np. rana pooperacyjna lub inne);</p> <p>4) nadwrażliwość na sunitynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>5) ciąża lub karmienie piersią.</p> <p>3.3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu z powodu progresji lub nieakceptowanej toksyczności.</p> <p>3.4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1) progresja choroby - oceniana zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>2) nieakceptowane działania niepożądane lub nadwrażliwość na sunitynib;</p> <p>3) rezygnacja pacjenta.</p>		
--	--	--

LECZENIE RAKA PIERSI

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;</p> <p>2) nadekspresja HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);</p> <p>3) stopień zaawansowania:</p> <p>a) nowotwór pierwotnie klinicznie operacyjny:</p> <p>– wyjściowo średnica guza powyżej 10 mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymują systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab),</p> <p>lub</p> <p>– średnica komponentu inwazyjnego powyżej 10 mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego,</p> <p>albo</p>	<p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji.</p> <p>2) W programie lekowym trastuzumab podaje się:</p> <p>a) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami,</p> <p>b) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem,</p> <p>c) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny,</p> <p>d) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem paklitakselu w monoterapii,</p> <p>e) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej.</p> <p>Całość zaplanowanego leczenia cytostatykami powinna być podana przed operacją, a leczenie</p>	<p>1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem</p> <p>1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>a) dostępny wynik badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR),</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>c) poziom kreatyniny,</p> <p>d) poziom AlAT,</p> <p>e) poziom AspAT,</p> <p>f) stężenie bilirubiny,</p> <p>g) USG jamy brzusznej,</p> <p>h) RTG klatki piersiowej,</p> <p>i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej),</p> <p>j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie</p>

<p>b) nowotwór w stadium zaawansowania III, jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego</p> <p>albo</p> <p>c) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem;</p> <p>4) leczenie chirurgiczne lub jego zamiar o założeniu radykalnym polegające na:</p> <p>a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii</p> <p>lub</p> <p>b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).</p> <p>Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3 lit. c.</p> <p>5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;</p> <p>6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;</p> <p>7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności</p>	<p>uzupełniające powinno być prowadzone wyłącznie trastuzumabem (w skojarzeniu z radioterapią lub hormonoterapią – jeżeli są wskazania do ich stosowania).</p> <p>Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.</p> <p>3) Rozpoczęcie leczenia jest możliwe podczas stosowania chemioterapii, radioterapii lub hormonoterapii.</p> <p>4) Nie należy stosować trastuzumabu jednocześnie z antracyklinami.</p> <p>5) Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa:</p> <p>a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań (w tym w schemacie określonym w pkt 2 lit. d)</p> <p>albo</p> <p>b) do czasu wystąpienia progresji choroby</p> <p>albo</p> <p>c) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>6) W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy</p>	<p>CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem,</p> <p>k) EKG,</p> <p>l) badanie ECHO;</p> <p>m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego,</p> <p>n) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).</p> <p>1.2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Badania wykonywane nie rzadziej niż:</p> <p>a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii</p> <p>b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii:</p> <p>– morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu),</p> <p>– poziom kreatyniny,</p> <p>– poziom AlAT,</p> <p>– poziom AspAT,</p> <p>– stężenie bilirubiny,</p> <p>2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:</p> <p>a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych</p>
---	---	---

<p>transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych);</p> <p>8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;</p> <p>9) stan sprawności 0-1 wg WHO;</p> <p>10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <p>1) rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi;</p> <p>2) pierwotne zaawansowanie w stopniu IV;</p> <p>3) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA);</p> <p>4) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu:</p> <p>a) choroby wieńcowej,</p> <p>b) zastawkowej wady serca,</p> <p>c) nadciśnienia tętniczego,</p> <p>d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy);</p> <p>5) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO;</p> <p>6) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi;</p> <p>7) okres ciąży i karmienia piersią;</p> <p>8) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;</p>	<p>spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby.</p> <p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie odpowiednio z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji pertuzumabu i aktualną ChPL na dzień wydania decyzji trastuzumabu</p> <p>2) Pertuzumab i trastuzumab można podawać w dowolnej kolejności.</p> <p>3) Całość zaplanowanego leczenia cytostatykami powinna być podana przed operacją, a leczenie uzupełniające prowadzone jest trastuzumabem zgodnie z wytycznymi pkt. 1 programu: „Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem”</p> <p>4) Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadiuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią to</p> <p>a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>albo</p> <p>b) do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym</p>	<p>zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):</p> <p>a) EKG,</p> <p>b) ECHO.</p> <p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2), stopień ekspresji receptorów ER i PGR,</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>c) poziom kreatyniny,</p> <p>d) poziom AlAT,</p> <p>e) poziom AspAT,</p> <p>f) stężenie bilirubiny,</p> <p>g) USG lub TK jamy brzusznej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,</p>
--	---	---

<p>9) stan sprawności 2-4 wg WHO;</p> <p>10) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawonokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.</p> <p>2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;</p> <p>2) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);</p> <p>3) wyjściowy (pierwotny) stopień zaawansowania:</p> <p>a) nowotwór w stadium III wyjściowego zaawansowania jeżeli możliwe jest leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym po zastosowaniu wstępnego leczenia systemowego (w tym rak zapalny)</p> <p>lub</p> <p>b) nowotwór pierwotnie operacyjny z guzem > 2 cm i zajętymi węzłami chłonnymi lub ujemnym stanem receptorów ER i PgR</p> <p>4) zamiar leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym polegającym na:</p>	<p>uniemożliwiających w opinii lekarza prowadzącego kontynuowanie terapii.</p> <p>Po zabiegu operacyjnym stosuje się leczenie uzupełniające trastuzumabem. Łącznie leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe i całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań trastuzumabu.</p> <p>5) Nie stosuje się pertuzumabu i trastuzumabu łącznie z antracyklinami.</p> <p>6) W przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.</p> <p>3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem</p> <p>1) Dawkowanie leku, modyfikacja dawki, techniczne zasady podawania leku i postępowanie w sytuacjach szczególnych – zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji.</p> <p>2) W programie lekowym trastuzumab podaje się:</p> <p>a) w leczeniu skojarzonym z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy</p> <p>lub</p> <p>b) w monoterapii.</p> <p>3) Leczenie trastuzumabem trwa do czasu:</p> <p>a) wystąpienia progresji choroby</p> <p>lub</p>	<p>h) RTG lub TK klatki piersiowej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,</p> <p>i) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny klinicznej),</p> <p>j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem,</p> <p>k) EKG,</p> <p>l) badanie ECHO</p> <p>m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie i ze wskazań klinicznych</p> <p>n) test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę).</p> <p>2.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>a) Badania wykonywane nie rzadziej niż raz na 3 tygodnie :</p> <p>– morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>– poziom kreatyniny,</p> <p>– poziom AlAT,</p> <p>– poziom AspAT,</p> <p>– stężenie bilirubiny,</p> <p>b) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 6 tygodni:</p> <p>– USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny</p>
---	---	--

<p>a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych albo biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii</p> <p>lub</p> <p>b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).</p> <p>5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;</p> <p>6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;</p> <p>7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz tj. do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych);</p> <p>8) brak klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;</p> <p>9) stan sprawności 0-1 wg WHO;</p> <p>10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią kwalifikowani są również pacjenci, których leczenie było finansowane w ramach innego niż środki publiczne sposób finansowania terapii, pod warunkiem że w chwili</p>	<p>b) wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>4. Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Dawkowanie lapatynibu i kapecytabiny zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji.</p> <p>5. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselam</p> <p>Dawkowanie pertuzumabu, trastuzumabu, docetakselu, kryteria i sposób modyfikowania dawkowania leków oraz zasady czasowego wstrzymania podawania, leków w programie zgodnie z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji pertuzumabu.</p> <p>6. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklidem lub rybocyklidem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklidem w skojarzeniu z fulwestrantem</p> <p>Dawkowanie palbocyklidu i rybocyklidu w programie oraz modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji.</p>	<p>odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie CT lub NMR piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem). Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>– EKG,</p> <p>c) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące:</p> <p>– ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca),</p> <p>3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem lub lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji:</p> <p>a) dostępny wynik badania immunohistochemicznego lub hybrydyzacji in situ (ISH) (ocena nadekspresji HER2, stopień ekspresji receptorów ER i PGR),</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>c) poziom kreatyniny,</p> <p>d) poziom AlAT,</p> <p>e) poziom AspAT,</p> <p>f) stężenie bilirubiny,</p> <p>g) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),</p> <p>h) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),</p>
---	--	---

rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego

2.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

- 1) rozpoznanie wyłącznie przedinwazyjnego raka piersi;
- 2) pierwotne zaawansowanie w stopniu IV;
- 3) pierwotne zaawansowanie kliniczne guza ≤ 2 cm przy braku przeciwwskazań wynikających z punktów 2.2.: 1 i 2
- 4) niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA);
- 5) niestabilność hemodynamiczna w przebiegu:
 - a) choroby wieńcowej,
 - b) zastawkowej wady serca,
 - c) nadciśnienia tętniczego,
 - d) innych sytuacji klinicznych (np. wieloletniej lub niekontrolowanej cukrzycy);
- 6) frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% wykazana w badaniu ECHO lub MUGA;
- 7) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi;
- 8) okres ciąży i karmienia piersią;
- 9) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;
- 10) przeciwwskazania do stosowania pertuzumabu wynikające z nadwrażliwości na pertuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze

- i) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej),
- j) EKG,
- k) badanie ECHO,
- l) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego,
- m) test ciążowy (u kobiet w wieku przedmenopauzalnym).

3.2. Monitorowanie leczenia:

- 1) Badania wykonywane nie rzadziej niż:
 - a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii
 - b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy:
 - morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksem podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem cytostatyku),
 - poziom kreatyniny,
 - poziom AlAT,
 - poziom AspAT,
 - stężenie bilirubiny,
- 2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące:

11) stan sprawności 2-4 wg WHO;

12) współistnienie innych aktywnych nowotworów złośliwych (w tym raka drugiej piersi) z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji.

2.3. Kryteria zakończenia udziału w programie:

- 1) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem cytostatykiem);
- 2) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia;
- 3) okres ciąży i karmienia piersią.

3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną

3.1. Kryteria kwalifikacji:

- 1) histologiczne rozpoznanie raka piersi
 - a) z przerzutami (IV stopień zaawansowania) – dotyczy trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną albo
 - b) miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania – dotyczy wyłącznie trastuzumabu;
- 2) udokumentowana nadekspresja HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu ISH);

- a) USG jamy brzusznej lub badanie tomografii komputerowej w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian)
- b) RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),
- c) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej),

Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.

3) Badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):

- a) EKG,
- b) ECHO.

4. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem

4.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:

- a) badanie immunohistochemiczne i/lub metodą hybrydyzacji in situ receptorowego białka HER2 lub amplifikacji genu HER2);
- b) morfologia krwi a rozmazem;
- c) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- d) oznaczenie aktywności ALAT;
- e) oznaczenie aktywności AspAT;
- f) oznaczenie stężenia bilirubiny;

3) wcześniejsze leczenie:

a) udokumentowane niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem:

– chemioterapii z użyciem antracyklin lub w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania antracyklin leków z innej grupy – dla trastuzumabu stosowanego z lekiem o działaniu cytotoksycznym

lub

– co najmniej 2 linii chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów - dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii

albo

b) brak wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi – wyłącznie dla trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy,

albo

c) udokumentowana progresja po leczeniu trastuzumabem – dla lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną;

4) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;

5) brak cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;

6) brak cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (u chorych bez przerzutów do wątroby wzrost aktywności transaminaz nie może przekraczać 3-krotności górnej granicy normy);

7) brak cech klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;

8) nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem;

g) oznaczenie stężenia fosfatazy zasadowej;

h) oznaczenie stężenia sodu;

i) oznaczenie stężenia potasu;

j) oznaczenie stężenia wapnia;

k) RTG lub KT klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian;

l) USG lub KT jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian;

m) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej);

n) EKG i ECHO serca, konsultacja kardiologiczna;

o) próba ciążowa (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę);

p) KT lub MRI mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne).

4.2. Monitorowanie leczenia

a) Przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu:

– morfologia krwi a rozmazem;

– oznaczenie stężenia kreatyniny;

– oznaczanie aktywności AlAT;

– oznaczenie aktywności AspAT;

9) stan sprawności 0-2 wg WHO;

10) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Nieuzasadnione jest włączenie do leczenia trastuzumabem jako jedynym lekiem anty-HER2, w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym raka piersi.

3.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

1) niewydolność krążenia, niewydolność wieńcowa, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;

2) niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi;

3) okres ciąży i karmienia piersią;

4) przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;

5) stan sprawności 3-4 wg WHO;

6) współistnienie innych aktywnych nowotworów z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy lub podstawnokomórkowego raka skóry albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji;

7) wcześniejsze stosowanie trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym – nie dotyczy leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną.

– oznaczenie stężenia bilirubiny.

– oznaczenie stężenia sodu;

– oznaczenie stężenia potasu;

– oznaczenie stężenia wapnia.

b) Co 3 miesiące:

– EKG i ECHO;

c) Konsultacja kardiologiczna w zależności od wskazań klinicznych.

d) Co 3 miesiące lub w przypadku wskazań klinicznych (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej):

– USG lub KT jamy brzusznej,

– RTG lub KT klatki piersiowej.

e) Nie nadziej niż co 6 miesięcy:

– scyntygrafia kośćca (w odniesieniu do chorych z przerzutami do kości).

5. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem

5.1. Wykaz badań przy kwalifikacji

5.1.1. W leczeniu palbocyklibem

a) ocena ekspresji receptora estrogenowego (badanie immunohistochemiczne) oraz ocena stanu receptora

4. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z:

1) uogólnionym

lub

2) miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym rakiem piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania.

4.2. Kryteria kwalifikacji

1) potwierdzony histologicznie:

a) rak piersi uogólniony

lub

b) miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi jeśli leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania;

2) nadekspresja receptorowego białka HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ):

3) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej lub ocenialnej;

4) stan sprawności 0-1 według WHO;

5) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu i pertuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;

6) brak przeciwwskazań (w tym dotyczących wyników badań laboratoryjnych) do zastosowania docetakselu

HER2 (badanie immunohistochemiczne lub metodą hybrydyzacji in situ (ISH));

b) morfologia krwi z rozmazem;

c) stężenie kreatyniny oraz wskaźnika GFR;

d) stężenie bilirubiny;

e) aktywność AlAT;

f) aktywność AspAT;

g) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym;

h) USG lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej (w zależności od możliwości oceny zmian);

i) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny zmian);

j) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej).

k) test ciąży u chorych przed i okołomenopauzalnych

5.1.2. W leczeniu rybocyklidem

a) badanie immunohistochemiczne i/lub metodą hybrydyzacji in situ receptorowego białka HER2 oraz obecności receptorów ER/PR;

b) morfologia krwi z rozmazem;

c) oznaczenie stężenia kreatyniny;

d) oznaczenie aktywności AlAT;

4.3. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie skojarzone pertuzumabem, trastuzumabem i docetakselem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.

Chore powinny otrzymać przynajmniej 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację.

Jeżeli leczenie docetakselem zostanie przerwane z powodu toksyczności leczenie pertuzumabem i trastuzumabem może być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniu klinicznym.

4.4. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:

- 1) nadwrażliwość na trastuzumab, pertuzumab lub substancje pomocnicze
- 2) nasilona duszność spoczynkowa związana z zaawansowaniem nowotworu lub innymi chorobami;
- 3) niewydolność sercowo-naczyniowa i nadciśnienie tętnicze nie poddające się leczeniu farmakologicznemu;
- 4) stan sprawności 2-4 według WHO;
- 5) ciąża i karmienie piersią;
- 6) stosowanie w przeszłości z powodu uogólnionego raka piersi chemioterapii lub terapii przeciw-HER2;
- 7) przebyte leczenie uzupełniające trastuzumabem, jeżeli okres od zakończenia terapii trastuzumabem do nawrotu raka piersi jest krótszy niż 12 miesięcy;

e) oznaczenie aktywności AspAT;

f) oznaczenie stężenia bilirubiny;

g) oznaczenie stężenia estradiolu u kobiet w wieku <55 lat

h) RTG lub KT lub MR klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian;

i) USG lub KT lub MR jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian;

j) scyntygrafia kośćca w zależności od oceny sytuacji klinicznej;

k) EKG z oceną odstępu QT;

l) KT lub MR mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne).

5.2. Monitorowanie leczenia**5.2.1 Monitorowanie leczenia palbocyklidem**

a) morfologia krwi z rozmazem na początku każdego cyklu oraz po 2 tygodniach stosowania palbocyklidu w cyklach 1 i 2.;

b) Badania do wykonania co trzy cykle leczenia:

– stężenie kreatyniny oraz wskaźnika GFR;

– stężenie bilirubiny;

– aktywność AlAT;

– aktywność AspAT;

– stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub

8) obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym potwierdzonych wynikami badania obrazowego wykonanego w sytuacji wystąpienia klinicznych wskazań;

9) inne poważne współistniejące choroby uniemożliwiające przeprowadzenie leczenia.

5. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklidem lub rybocyklidem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklidem w skojarzeniu z fulwestrantem

5.1. Kryteria kwalifikacji

5.1.1. Kryteria kwalifikacji leczeniem palbocyklidem:

- 1) Wiek powyżej 18 roku życia;
- 2) Rozpoznanie zaawansowanego raka piersi potwierdzone histologicznie (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub obecność przerzutów odległych)
- 3) Udokumentowana ekspresja receptora estrogenowego oraz brak nadekspresji receptora HER2 (wynik /0 lub 1+/- w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- 4) Obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1;
- 5) W przypadku skojarzenia palbocyklidu z inhibitorami aromatazy brak wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi (wg. definicji powyżej) w tym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia lub systemowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu choroby zaawansowanej.
- 6) W przypadku skojarzenia palbocyklidu z fulwestrantem progresja raka piersi

stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym;

- USG u chorych wyjściowo bez przerzutów w jamie brzusznej lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej u chorych wyjściowo z przerzutami w jamie brzusznej (w zależności od możliwości oceny zmian);
- RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny zmian);
- scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie).

5.2.2 Monitorowanie leczenia rybocyklidem

- a) Badania wykonywane co dwa tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia oraz na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych:
 - morfologia krwi z rozmazem;
 - poziom stężenia kreatyniny;
 - poziom aktywności ALAT;
 - poziom aktywności AspAT;
 - stężenie bilirubiny
 - stężenie elektrolitów
- b) EKG należy wykonywać w ok. 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu a następnie wykonywać je w zależności od wskazań klinicznych.

a) w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej

lub

b) w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu

Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie 1 linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi;

7) Stan:

a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):

- stan po obustronnym usunięciu jajników
- brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn)
- brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH (u chorych z brakiem miesiączki indukowaną chemioterapią konieczna jest ocena stężeń estradiolu, FSH i LH nie rzadziej niż co 3 m-ce w trakcie trwania programu)

b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego. W takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

8) Stan sprawności 0-2 wg WHO;

9) Prawidłowe wskaźniki czynności szpiku;

- granulocyty $>1,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9 /\text{L}$);
- płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9 /\text{L}$);
- hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$ (90 g/L);

c) Badania wykonywane nie rzadziej, niż co 3 miesiące;

- RTG lub KT lub MR klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian);
- USG lub KT lub MR jamy brzusznej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian);
- lub inne badanie obrazowe w zależności od oceny sytuacji klinicznej;

Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.

6. Monitorowanie programu

- 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.
- 2) 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.
- 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.

10) Brak znaczącego upośledzenia czynności nerek i wątroby:

- kreatynina $\leq 1,5$ x GGN lub GFR ≥ 30 mL/min;
- bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x GGN ($\leq 3,0$ x GGN w przypadku potwierdzonego zespołu Gilberta);
- AST i ALT ≤ 3 x GGN ($\leq 5,0$ x GGN w przypadku przerzutów do wątroby);

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni palbocyklibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

5.1.2. Kryteria kwalifikacji leczeniem rybocyklibem

- 1) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.
 - a) rak piersi uogólnionylub
 - b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania;
- 2) kobiety po menopauzie (wiek ≥ 55 lat i co najmniej rok od ostatniej miesiączki lub wiek < 55 lat i stężenie estradiolu < 20 pg/ml lub stan po obustronnym usunięciu jajników);
- 3) udokumentowana obecność receptorów estrogenowych (ER+) i/lub progesteronowych (PR+);
- 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));

- 5) brak wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi;
- 6) stan sprawności 0-1 wg WHO;

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni rybocyklibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

5.2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:

5.2.1. Kryteria uniemożliwiające udział w leczeniu palbocyklibem:

- 1) Obecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia lub nasilonych dolegliwości, które nie mogą być kontrolowane innymi metodami (np. paliatywną radioterapią) i z ponad 50% zajęciem wątroby;
- 2) Obecność objawowych przerzutów do centralnego układu nerwowego (w tym opon mózgowo-rdzeniowych) (dopuszczalne jest włączanie chorych po leczeniu miejscowym przerzutów do mózgu - leczenie chirurgiczne, radioterapia), bez klinicznych cech progresji i nie wymagających leczenia przeciwobrzękowego (dopuszczalne jest stosowanie stabilnych dawek leków przeciwpadaczkowych – o ile nie znajdują się one na liście leków, których nie należy stosować łącznie z palbocyklibem)
- 3) Wznowa/progresja w trakcie przedoperacyjnego lub uzupełniającego leczenia hormonalnego z użyciem inhibitora aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia w przypadku skojarzenia palbocyklibu z inhibitorami aromatazy;

- 4) Wcześniejsze leczenie inhibitorem CDK4/6 (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni palbocyklibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego)
- 5) Wcześniejsze leczenie fulwestrantem w przypadku skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem;
- 6) Konieczność stosowania leków wymienionych w ChPL, których nie należy stosować łącznie z palbocyklibem
- 7) Współwystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;
- 8) Nadwrażliwość na zastosowany inhibitor aromatazy, fulwestrant, palbocyklib lub jakiegokolwiek inny składnik leków.

5.2.2. Kryteria uniemożliwiające udział w leczeniu rybocyklibem

- 1) przeciwwskazania do stosowania rybocyklibu wynikające z nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze zawarte w leku;
- 2) obecność przerzutów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego za wyjątkiem pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:
 - a) od zakończenia leczenia miejscowego (radioterapia lub chirurgia) minęło więcej niż 4 tygodnieoraz
 - b) stabilizacja przerzutów do OUN (rozumiana, jako stabilny klinicznie stan na dobowej dawce maksymalnie 10 mg prednizonu lub równoważnego glikokortykosteroidu przez co najmniej 2 tygodnie);

- 3) dysfunkcja mięśnia sercowego (NYHA 3 i 4) lub ciężka choroba serca, która w ocenie lekarza uniemożliwia włączenie leczenia;
- 4) choroba przewodu pokarmowego upośledzająca wchłanianie leków;
- 5) stan sprawności 2-4 wg WHO;
- 6) ciąża i karmienie piersią;
- 7) obecność zapalnego raka piersi;
- 8) wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem inhibitorów CDK4/6 (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni rybocyklibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego)
- 9) przebyte leczenie (neo)adjuwantowe z wykorzystaniem niesteroidowych inhibitorów aromatazy, jeżeli okres od zakończenia terapii do nawrotu raka piersi był krótszy niż 12 miesięcy.

5.3. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie skojarzone palbocyklibem lub rybocyklibem z inhibitorem aromatazy lub palbocyklibem z fulwestrantem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym w ocenie lekarza, które nie ustępują po zastosowaniu przerwy w leczeniu oraz redukcji dawki leku.

6. Wylączenie z programu

6.1. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem:

- a) progresja choroby nowotworowej,
- b) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 wg WHO,

c) istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO,

d) pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie, lub substancje pomocnicze;

6.2. Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią

a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem cytostatykiem);

b) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia;

c) ciąża.

6.3. Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną:

a) progresja choroby,

b) utrzymujące pogorszenie się stanu sprawności do stopnia 3-4 wg WHO,

c) istotna klinicznie i utrzymująca się toksyczność stopnia przynajmniej 3 wg WHO, zwłaszcza wystąpienie objawów zahamowania czynności szpiku lub objawów niewydolności krążenia,

d) pojawienie się objawów nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;

6.4. Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem:

a) toksyczność leczenia według klasyfikacji WHO ≥ 3 stopnia (poza toksycznością związaną z leczeniem docetakselem);

b) utrzymujące pogorszenie się stanu sprawności do stopnia 3-4 wg WHO,

- c) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia;
- d) ciąża.

6.5. Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem

- a) Udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku wg. kryteriów RECIST 1.1;
- b) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na leki podawane w programie lub innych działań niepożądanych, które w ocenie lekarza uniemożliwiają kontynuację leczenia;
- c) Rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie

LECZENIE RAKA NERKI

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1	2	3
<p>1. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym;</p> <p>2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);</p> <p>3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki;</p> <p>4) uprzednie wykonanie nefrektomii (radikalnej lub oszczędzającej);</p> <p>5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;</p> <p>6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</p> <p>7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p>	<p>1. Sunitynib</p> <p>1.1. Zalecana dawka sunitynibu wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 14-dniowa przerwa, co stanowi pełny 6-tygodniowy cykl leczenia.</p> <p>1.2. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się nasilenia wspomnianych objawów oraz w trakcie dalszego leczenia należy rozważyć redukcję dawki do 37,5 mg na dobę podawanej przez 4 kolejne tygodnie z następującą po tym okresie 14-dniową przerwą.</p> <p>1.3. Jeżeli ciężkie objawy niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przerwania podawania leku, to należy definitywnie zakończyć leczenie.</p> <p>1.4. Jeżeli pomimo redukcji dawki do 37,5 mg na dobę istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, to należy zmniejszyć dawkę leku do 25 mg na dobę podawanej przez 4 kolejne tygodnie z następującą po tym okresie 14-dniową przerwą.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia sunitynibem, sorafenibem, pazopanibem, aksytynibem, ewerolimusem, kabozantynibem i niwolumabem</p> <p>1) histologiczne potwierdzenie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>4) oznaczenie stężenia mocznika (nie dotyczy kabozantynibu);</p> <p>5) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy kabozantynibu i niwolumabu);</p> <p>10) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) (nie dotyczy ewerolimusu i temsyrolimusu);</p> <p>11) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</p> <p>12) oznaczenie białka w moczu – dla aksytynibu i kabozantynibu;</p> <p>13) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej – dla niwolumabu;</p> <p>14) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg) – dla niwolumabu;</p>

9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);
10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
11) nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry;
12) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
a) wyniki badań czynności wątroby:
- stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),
- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,
b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,
c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
- liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$,
- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
- poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl;
13) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;
14) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.
Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

1.3. Kryteria wyłączenia z programu

1.5. Ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.

2. Sorafenib

2.1. Sorafenib jest stosowany w dobowej dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg) bez przerw.

2.2. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się ich nasilenia oraz należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki sorafenibu do 400 mg dziennie (2 tabletki po 200 mg 1 raz dziennie).

2.3. Jeżeli ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.

2.4. Jeżeli pomimo redukcji dawki do 400 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zredukować dawkę leku do 400 mg podawanych co drugi dzień.

2.5. Ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.

3. Pazopanib

3.1. Zalecana dawka pazopanibu wynosi 800 mg doustnie raz na dobę

3.2. Modyfikacje dawki: w zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać, zmieniając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg.

15) oznaczenie przeciwciał anty HCV – dla niwolumabu;
16) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;
17) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym;
18) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej;
19) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;
20) badanie KT lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów);
21) elektrokardiogram (EKG);
19) pomiar ciśnienia tętniczego;
22) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

2. Badania przy kwalifikacji do leczenia temsyrolimusem

- 1) histologiczne potwierdzenia raka nerkowokomórkowego;
- 2) morfologia krwi z rozmazem;
- 3) oznaczenie liczby płytek krwi;
- 4) oznaczenie stężenia hemoglobiny;
- 5) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- 6) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej i alaninowej;
- 8) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;
- 10) oznaczenie poziomu glukozy;
- 11) oznaczenie poziomu fosfatazy alkalicznej;
- 12) oznaczenie poziomu cholesterolu;
- 13) oznaczenie poziomu trójglicerydów;
- 14) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym;

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;
- 4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;
- 5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia;
- 6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

2. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib

2.1. Kryteria kwalifikacji

- 1) rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym potwierdzone badaniem histopatologicznym z materiału operacyjnego, biopsji guza nerki lub ogniska przerzutowego;
- 2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);
- 3) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowane przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa;
- 4) uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej);
- 5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;
- 6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności

Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg

3.3. Zaleca się, aby pacjenci z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby byli leczeni na początku dawką 800 mg pazopanibu raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecane jest stosowanie zmniejszonej dawki 200 mg pazopanibu. Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

4. Aksytynib

4.1. Zalecana początkowa dawka aksytynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę.

4.2. U pacjentów tolerujących początkową dawkę aksytynibu 5 mg dwa razy na dobę, u których przez dwa kolejne tygodnie nie wystąpiły działania niepożądane > stopnia 2. (tj. nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane zgodnie z kryteriami opisującymi działania niepożądane CTCAE) można zwiększyć dawkę leku do 7 mg dwa razy na dobę z wyjątkiem pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi wynosi > 150/90 mmHg lub którzy otrzymują leczenie obniżające ciśnienie krwi. Następnie, stosując te same kryteria, u pacjentów tolerujących aksytynib w dawce 7 mg dwa razy na dobę, można zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 10 mg dwa razy na dobę.

4.3. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się ich nasilenia oraz należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki

- 15) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej;
- 16) badanie RTG klatki piersiowej, gdy zmiany w klatce piersiowej są możliwe do oceny tą metodą;
- 17) badanie KT lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów). Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

3. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny;
- 3) oznaczenia stężenia kreatyniny;
- 4) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 5) oznaczenie liczby płytek krwi – dla temsyrolimusu;
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 8) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy kabozantynibu i niwolumabu);
- 9) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;
- 10) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) – dla aksytynibu, kabozantynibu i niwolumabu;
- 11) oznaczenie białka w moczu – dla aksytynibu i kabozantynibu;
- 12) oznaczenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów – dla temsyrolimusu;
- 13) elektrokardiogram (EKG) – dla aksytynibu, temsyrolimusu i kabozantynibu.

Badania wykonuje się:

- 1) co 6 tygodni - w przypadku leczenia sunitynibem;
- 2) co 4 tygodni - w przypadku leczenia sorafenibem, aksytynibem, ewerolimusem, temsyrolimusem, kabozantynibem i niwolumabem;

<p>potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;</p> <p>7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);</p> <p>10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>11) nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry;</p> <p>12) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy, <p>b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$, - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, - poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl; <p>13) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;</p> <p>14) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>aksytynibu do 3 mg dwa razy na dobę, a następnie do 2 mg dwa razy na dobę.</p> <p>4.4. Jeżeli ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</p> <p>4.5. Jeżeli pomimo redukcji dawki do 3 mg dwa razy na dobę, a następnie do 2 mg dwa razy na dobę istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zakończyć leczenie.</p> <p>5. Ewerolimus</p> <p>5.1. Ewerolimus jest stosowany w dobowej dawce 10 mg (1 raz dziennie 2 tabletki zawierające 5 mg albo 1 raz dziennie 1 tabletka zawierająca 10 mg) bez przerw.</p> <p>5.2. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się ich nasilenia oraz należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki ewerolimusu do 5 mg dziennie (1 tabletka po 5 mg 1 raz dziennie).</p> <p>5.3. Jeżeli ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</p> <p>5.4. Jeżeli pomimo redukcji dawki do 5 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zakończyć leczenie.</p> <p>6. Temsrolimus</p>	<p>3) w 5 i 9 tygodniu a następnie co cztery tygodnie w przypadku leczenia pazopanibem;</p> <p>4) dodatkowo w 3 i 7 tygodniu w przypadku leczenia pazopanibem dla oznaczeń określonych w punktach 4, 6, 7.</p> <p>4. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru; 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT; 3) elektrokardiogram (EKG) - w przypadku sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu, ewerolimusu i sunitynibu; 4) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni; 2) przed zakończeniem: <ol style="list-style-type: none"> a) co drugiego kursu leczenia - w przypadku sunitynibu, b) co trzeciego kursu leczenia - w przypadku sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu i ewerolimusu; 3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. <p>Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST lub CHOI.</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 9 pkt 1, powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p>5. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej
---	---	--

2.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

2.3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorefenib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;
- 4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;
- 5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia;
- 6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

3. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopani b

3.1. Kryteria kwalifikacji

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym;
- 2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);
- 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem cytokin (udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii

6.1. Temsyrolimus powinien być podawany dożylnie w dawce 25 mg we wlewie trwającym 30-60 minut w odstępach 7-dniowych.

6.2. W ramach premedykacji 30 minut przed rozpoczęciem podania temsyrolimusu należy stosować dożylnie difenhydraminę w dawce 20–50 mg lub podobny lek o działaniu przeciwhistaminowym.

6.3. Nie występuje konieczność modyfikowania dawki w zależności od płci lub wieku.

7. Kabozantynib

7.1 Dawkowanie kabozantynibu oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) - zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

8. Niwolumab

8.1. Dawkowanie, sposób podawania oraz modyfikacja leczenia - zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

8.2. Przerwę w podawaniu niwolumabu należy zastosować m.in. kiedy wystąpi następująca toksyczność pochodzenia immunologicznego (stopnie toksyczności zgodnie z NCI-CTCAE v4):

- 1) zapalenie płuc stopnia 2.;
- 2) biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2. lub 3.;
- 3) zapalenie wątroby - zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub zapalenie nerek, lub zaburzenia czynności nerek – zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.: wzrost

lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;

- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.
- Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 9 pkt 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.

<p>z zastosowaniem interferonu-α (IFN-α) lub przeciwwskazania do dalszego stosowania IFN-α)</p> <p>4) uprzednie wykonanie nefrektomii (radikalnej lub oszczędzającej);</p> <p>5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;</p> <p>6) możliwa obiektywna ocena w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</p> <p>7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);</p> <p>10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>11) nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry;</p> <p>12) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none">- stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy, <p>b) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none">- liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$,- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,- poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl;	<p>stężenia kreatyniny więcej niż 1,5-krotnie, ale nie więcej niż 6-krotnie w stosunku do górnej granicy normy;</p> <p>4) endokrynopatie pochodzenia immunologicznego: objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność przysadki stopnia 2. lub 3. , niewydolność kory nadnerczy stopnia 2., cukrzyca stopnia 3.;</p> <p>5) wysypka stopnia 3.</p> <p>Podawanie niwolumabu można wznowić po uzyskaniu poprawy i zredukowaniu dobowej dawki kortykosteroidów do dawki ≤ 10 mg prednizonu lub równoważnej dawki innego leku steroidowego, o ile ich podawanie było konieczne.</p> <p>8.3. Przerwa w leczeniu niwolumabem nie może przekraczać 3 miesięcy.</p>	
--	--	--

<p>13) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;</p> <p>14) nieobecność chorób układu sercowo-naczyniowego, które nie mogą być opanowane przy użyciu dostępnych metod leczenia.</p> <p>Kryteria włączenia muszą być spełnione łącznie.</p> <p>3.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3.3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na pazopanib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>3) nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;</p> <p>4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;</p> <p>5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia oraz wystąpienia objawów toksyczności ze strony wątroby ≥ 3 stopnia;</p> <p>6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.</p> <p>4. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej aksytynib</p> <p>4.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 50% utkania) komponentem jasnokomórkowym;</p> <p>2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);</p>		
--	--	--

3) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib - w I linii leczenia) stosowanych jako leczenie poprzedzające lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia cytokiną;

4) uprzednie wykonanie nefrektomii (radykałnej lub oszczędzającej);

5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;

6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;

7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);

8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;

9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);

10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;

11) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;

12) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:

a) wyniki badań czynności wątroby:

- stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górną granicę normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),
- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górną granicę normy,

b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górną granicę normy,

c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:

- liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$,

- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
- poziom hemoglobiny większy lub równy $9,5 \text{ g/dl}$;
- 13) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

4.2. Do programu, w okresie nieprzekraczającym 6 miesięcy od daty wejścia w życie pierwszej decyzji o objęciu refundacją leku zawierającego substancję czynną aksytynib, kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni tą substancją czynną w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem badań klinicznych) w celu zapewnienia kontynuacji terapii.

4.3. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

4.4. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na aksytynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;
- 4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Kamofsky'ego;
- 5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia;
- 6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

5. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej ewerolimus

5.1. Kryteria kwalifikacji

<p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym;</p> <p>2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);</p> <p>3) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, sorafenib, pazopanib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii;</p> <p>4) uprzednie wykonanie nefrektomii (radikalnej lub oszczędzającej);</p> <p>5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;</p> <p>6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;</p> <p>7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów);</p> <p>8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);</p> <p>10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>11) nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry;</p> <p>12) wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych;</p> <p>13) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;</p> <p>14) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p>		
---	--	--

- stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),
- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,
b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,
c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
- liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$,
- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
- poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl;
15) prawidłowe stężenie glukozy we krwi;
16) niestosowanie leków z grupy silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (w szczególności ketokonazol, itrakonazol, worikonazol, klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, werapamil, flukonazol, diltiazem, cyklosporyna).
Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

5.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

5.3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na everolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;
- 4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Kamofsky'ego;

- 5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia;
- 6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

6. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej temsyrolimus

6.1. Kryteria kwalifikacji

1. Do programu mogą być zakwalifikowani pacjenci spełniający następujące kryteria:

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego;
- 2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);
- 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki;
- 4) stan sprawności 60 lub wyższy wg skali Karnofsky'ego;
- 5) niekorzystne rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);
- 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 7) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;
- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
 - a) wyniki badań czynności wątroby:
 - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nie wyższy niż 3-krotność górnej granicy określającej normę (w przypadku przerzutów do wątroby nie wyższy niż 5-krotność),

- stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),

b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,

c) wyniki badań morfologii krwi z rozmazem:

- liczba płytek krwi większa lub równa 100 000/mm³,
- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa 1500/mm³,
- poziom hemoglobiny większy lub równy 8 mg/dl;

9) poziom cholesterolu, badanego na czczo, nie wyższy niż 350 mg/dl (9,1 mmol na litr);

10) poziom trójglicerydów badanych na czczo nie wyższy niż 400 mg/dl (4,5 mmol na litr);

11) potwierdzona obecność przynajmniej 3 z 6 poniżej wymienionych czynników ryzyka:

- aktywność dehydrogenazy mleczanowej przekraczająca ponad 1,5-krotnie górną granicę normy,
- stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy,
- stężenie skorygowane wapnia w surowicy > 10 mg/dl (2,5 mmol/l),
- krótszy niż 12 miesięcy czas od ustalenia rozpoznania do chwili włączenia do leczenia,
- stopień sprawności według skali Karnofsky'go poniżej 80 (60 lub 70),
- potwierdzenie obecności przerzutów w więcej niż jednym narządzie;

12) nieobecne przerzuty w OUN lub sytuacje po leczeniu chirurgicznym lub/i radioterapii (chorzy po wcześniejszym leczeniu z powodu przerzutów w OUN mogą być kwalifikowani do programu jedynie w przypadku stabilnego stanu neurologicznego i braku konieczności stosowania kortykosteroidów).

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

2. Do programu kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni temsyrolimusem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem badań klinicznych) w celu zapewnienia kontynuacji terapii.

6.2. Określenie czasu leczenia w programie

Chorzy na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy wysokiego ryzyka powinni kontynuować leczenie temsyrolimusem do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych, które uniemożliwiają dalsze stosowanie leku.

6.3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na temsyrolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;
- 4) utrzymujący się stan sprawności 60 lub niższy według skali Karnofsky'ego;
- 5) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

7. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej kabozantyni b

7.1. Kryteria kwalifikacji

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 50% utkania) komponentem jasnokomórkowym;
- 3) nowotwór w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe), który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego;

- 4) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) stosowanej jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną;
- 5) uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej);
- 6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu badań obrazowych i według RECIST;
- 7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);
- 8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;
- 9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);
- 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 11) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;
- 12) zadowalająca wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
 - a) wyniki badań czynności wątroby:
 - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1.5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),
 - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginianowej) w surowicy nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy,
 - b) klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min.,
 - c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$,

- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
- poziom hemoglobiny większy lub równy $9,5 \text{ g/dl}$;
- 13) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;
- 14) niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni kabozantynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

7.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

7.3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na kabozantynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;
- 4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;
- 5) konieczność stosowania leków z grupy silnych inhibitorów CYP3A4;
- 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;

7) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

8. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej niwolumab

8.1. Kryteria kwalifikacji

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym;
- 2) nowotwór w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe), który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego;
- 3) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia antyangiogenego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) stosowanego jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną;
- 4) uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej);
- 5) zmiany możliwe do oceny według systemu odpowiedzi RECIST 1.1;
- 6) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);
- 7) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;
- 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem bielactwa, cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego,
- 10) niestosowanie systemowe leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku steroidowego) lub leków

<p>immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem (sterydy wziewne są dozwolone);</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;</p> <p>12) negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;</p> <p>13) nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby;</p> <p>14) nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii niwolumabem;</p> <p>15) nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby maskować działania niepożądane niwolumabu, jak np. przewlekłe biegunki, ostre zapalenie uchyłków, przewlekłe zapalenie uchyłków w wywiadzie;</p> <p>16) nieobecność istotnych klinicznie objawów toksyczności związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową;</p> <p>17) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none">- stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),- aktywność aminotransferaz: alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) w surowicy, nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy, <p>b) wartość klirensu kreatyniny $\geq 30\text{ml/min}$,</p> <p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none">- liczba płytek krwi $\geq 10^5/\text{mm}^3$,- liczba leukocytów $\geq 2000/\text{mm}^3$,		
--	--	--

<p>- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1500/\text{mm}^3$,</p> <p>- stężenie hemoglobiny $\geq 9,5 \text{ g/dl}$;</p> <p>18) nieobecność nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;</p> <p>19) nieobecność stanów, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazanie do terapii niwolumabem;</p> <p>20) wiek powyżej 18 roku życia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>8.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>8.3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku wg kryteriów RECIST 1.1;</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na niwolumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>3) ciąża i karmienie piersią;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności na tle immunologicznym zależnej od leczenia, m.in. (stopnie toksyczności zgodnie z NCI-CTCAE v4):</p> <ul style="list-style-type: none">a) zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.,b) biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.,c) zapalenie wątroby: zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. (wzrost stężenia AspAT lub AlAT więcej niż 5 x w stosunku do górnej granicy normy lub wzrost stężenia całkowitej bilirubiny więcej niż 3 x w stosunku do górnej granicy normy),		
---	--	--

<p>d) zapalenie nerek lub zaburzenia czynności nerek - wzrost stężenia kreatyniny stopnia 4.: więcej niż 6 x w stosunku do górnej granicy normy,</p> <p>e) endokrynopatie pochodzenia immunologicznego: niedoczynność tarczycy stopnia 4., nadczynność tarczycy stopnia 4., niedoczynność przysadki stopnia 4., niewydolność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzyca stopnia 4.,</p> <p>f) wysypka stopnia 4.,</p> <p>g) działania niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia lub w przypadku braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidów do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku;</p> <p>5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;</p> <p>6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.</p> <p>9. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej</p> <p>1) Z dniem 1 kwietnia 2018 r. do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>3) Pacjenci, o których mowa w pkt 1, nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.</p> <p>4) Pacjenci, o których mowa w pkt 1, kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez</p>		
--	--	--

lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.		
---	--	--

LECZENIE CHŁONIAKÓW ZŁOŚLIWYCH

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania lub 2) potwierdzony histologicznie chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka <p>oraz</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) wiek powyżej 18 roku życia; 4) stan ogólny według WHO 0 - 2; 5) wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują); 6) dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje). <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie; 2) toksyczność według WHO powyżej 3; 3) stan sprawności według WHO 3 - 4; 4) brak skuteczności leku po 2 cyklach stosowania; 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1) Chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania - leczenie indukcyjne</p> <p>Rytuksymab podawany jest w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni.</p> <p>Pierwszy cykl leczenia</p> <p>Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała w postaci wlewu dożylnego.</p> <p>Kolejne cykle leczenia</p> <p>Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała w postaci wlewu dożylnego albo w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl .</p> <p>Leczenie indukcyjne obejmuje nie więcej niż 8 podań.</p> <p>2) Chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania - leczenie podtrzymujące</p> <p>a) u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem dawka wynosi 375mg/m² powierzchni ciała raz na 2 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego dożylnie albo 1400mg/cykl raz na 2 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego podskórnym; terapię</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) dehydrogenaza mleczanowa w surowicy; 3) gammaglutamylotranspeptydaza (GGTP); 4) fosfataza zasadowa (AP); 5) transaminazy (AspAT, AlAT); 6) stężenie bilirubiny całkowitej; 7) poziom kwasu moczowego; 8) stężenie kreatyniny; 9) stężenie wapnia w surowicy; 10) stężenie fosforu w surowicy; 11) proteinogram; 12) pobranie węzła chłonnego bądź wycinka zmienionej tkanki metodą biopsji chirurgicznej; 13) badanie histologiczne wycinka; 14) badanie na obecność antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka; 15) radiografia klatki piersiowej; 16) RTG przewodu pokarmowego (w przypadku objawów klinicznych); 17) tomografia komputerowa głowy; 18) tomografia komputerowa klatki piersiowej i szyi; 19) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy; 20) MR (diagnostyka zmian w kanale kręgowym, głowie i tkankach miękkich);

<p>5) progresja lub nawrót choroby w okresie 6 miesięcy przy leczeniu rytuksymabem;</p> <p>6) niewydolność serca w IV klasie według NYHA;</p> <p>7) czynne ciężkie zakażenie;</p> <p>8) ciąża.</p>	<p>proceedzi się do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat,</p> <p>b) u pacjentów w fazie nawrotu choroby lub w przypadku oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem dawka wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego dożylnie albo 1400mg/cykl raz na 3 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego podskórnym; terapię prowadzi się do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.</p> <p>3) Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B</p> <p>U pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B rytuksymab podawany jest w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni.</p> <p>Pierwszy cykl leczenia</p> <p>Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała w postaci wlewu dożylnego.</p> <p>Kolejne cykle leczenia</p> <p>Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała w postaci wlewu dożylnego albo w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl .</p> <p>Leczenie obejmuje nie więcej niż 8 podań.</p>	<p>21) USG w diagnostyce ewentualnych zmian jamy brzusznej, tkanek miękkich, tarczycy, jąder i serca;</p> <p>22) endosonografia (EUS) w diagnostyce chłoniaków żołądka;</p> <p>23) testy w kierunku HbsAg i HbcAb.</p> <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none">1) morfologia krwi z rozmazem;2) poziom kreatyniny;3) poziom kwasu moczowego;4) poziom aktywności aminotransferaz;5) fosfataza alkaliczna;6) bilirubina;7) EKG (jedynie u chorych z chłoniakiem rozlanym). <p>Badanie przeprowadzane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po 8 cyklach (odpowiednio do ilości cykli w zastosowanym schemacie leczenia):</p> <ol style="list-style-type: none">1) TK lub rezonans magnetyczny zmiany mierzalnej;2) EKG. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+); 2) wiek powyżej 18 roku życia; 3) stan ogólny 0-2 według WHO; 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni imatinibem: <ol style="list-style-type: none"> a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315I, b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatinibem, c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% IS w 6 miesiącu leczenia imatinibem d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR - ABL > 1% IS po 12 miesiącach leczenia imatinibem, e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną lub większą molekularną – BCR-ABL>0,1% IS, f) ze stwierdzoną progresją choroby, g) nietolerujący imatinibu; 5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczeni nilotynibem lub bosutynibem 	<p>1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</p> <p>Zalecana dawka początkowa dazatynibu w przewlekłej fazie PBSz wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie.</p> <p>Zalecana dawka początkowa dazatynibu w zaawansowanych fazach choroby wynosi 140 mg raz na dobę, podawane doustnie. Zaawansowane fazy PBSz obejmują fazę akceleracji, fazę przełomu blastycznego, który może być mieloblastyczny lub limfoblastyczny. Podobnie jest traktowana ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem filadelfijskim (Ph+ALL).</p> <p>W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania dazatynibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>2. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem</p> <p>Zaleca się podawanie dawki 800 mg nilotynibu na dobę, podawanej w dwóch dawkach po 400 mg co około 12 godzin.</p>	<p>1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina, e) badanie cytogenetyczne szpiku lub badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL, f) badanie cytogenetyczne krwi (opcjonalnie), g) badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie), <p>1.2. Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</p> <p>Co dwa tygodnie - przez 12 tygodni, a następnie co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina. <p>Badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej – CCyR lub BCR-ABL<1% IS, a następnie ilościowe badanie molekularne co 90 dni.</p> <p>2. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem</p>

- nietolerujący nilotynibu lub bosutynibu lub z niepowodzeniem leczenia nilotynibem lub bosutynibem
- 6) świadczeniobiorcy w fazie kryzy blastycznej, którzy wcześniej nie otrzymywali dazatynibu, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib lub bosutynib.

W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib nilotynib albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.

1.2 Kryteria wyłączenia

- 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na dazatynib;
- 2) toksyczność powyżej 2 według WHO, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych działań niepożądanych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych działań niepożądanych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość);
- 3) stan sprawności 3-4 według WHO;
- 4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku:
 - brak remisji hematologicznej,
 - brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %);
- 5) brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach lub BCR-ABL > 1% IS;
- 6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;
- 7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia

W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania nilotynibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

3. Leczenie przewlekłej białaczki bosutynibem

Zaleca się podawanie dawki 500 mg bosutynibu raz na dobę. Zwiększenie dawki do 600 mg raz na dobę jest dozwolone u pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym w sytuacji:

- nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej do tygodnia 8;
- nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej do tygodnia 12.

W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania bosutynibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki zgodnie z zapisami zawartymi w ChPL leku Bosulif.

2.1 Badania przy kwalifikacji

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina,
- e) badanie cytogenetyczne szpiku lub badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL,
- f) badanie cytogenetyczne krwi (opcjonalnie),
- g) badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie),

2.2 Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem

Raz w miesiącu (po uzyskaniu całkowitej remisji hematologicznej co 90 dni):

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina.

Badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej – CCyR lub BCR-ABL < 1% IS, a następnie ilościowe badanie molekularne co 90 dni.

2.3 Monitorowanie przewlekłej białaczki szpikowej u pacjentów z uzyskaną trwałą głęboką odpowiedzią molekularną w fazie odstawienia leczenia

U spełniających kryteria pacjentów, u których odstawiono leczenie nilotynibem konieczne jest monitorowanie:

- a) liczby kopii transkryptów BCR-ABL,
- b) morfologii krwi z rozmazem

Badania należy wykonywać nie rzadziej niż co 4 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy od odstawienia nilotynibu,

u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.

- 8) toksyczność hematologiczna lub pozahematologiczna w stopniu 3 lub 4 - która przejawia się pomimo przerw w leczeniu.

1.3 Określenie czasu leczenia dazatynibem w programie

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a pacjenci znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku.

2. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem

2.1. Kryteria kwalifikacji

- 1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+);
- 2) wiek powyżej 18 roku życia;
- 3) stan ogólny 0-2 według WHO;
- 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni imatinibem:
 - a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315I,
 - b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatinibem,
 - c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% IS w 6 miesiącu leczenia imatinibem
 - d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR - ABL > 1% IS po 12 miesiącach leczenia imatinibem,

następnie co 6 tygodni przez kolejne 6 miesięcy, a później co 12 tygodni.

Po ponownym włączeniu leczenia u pacjentów, którzy utracili większą odpowiedź molekularną (MMR) w trakcie fazy odstawienia leczenia nilotynibem konieczne jest monitorowanie:

- a) liczby kopii transkryptów BCR-ABL,
 - b) morfologii krwi z rozmazem
- co 4 tygodnie do czasu odzyskania MMR, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące

Monitorowanie liczby i kopii transkryptów BCR-ABL musi być wykonywane za pomocą ilościowego badania molekularnego*

3. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem

3.1. Badania przy kwalifikacji

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina,
- e) badanie cytogenetyczne szpiku (opcjonalnie)
- f) badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie)
- g) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL,

3.2. Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem

Raz w miesiącu (po uzyskaniu całkowitej remisji hematologicznej co 90 dni):

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina.

- e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną lub większą molekularną – BCR-ABL>0,1% IS,
 - f) ze stwierdzoną progresją choroby,
 - g) nietolerujący imatinibu,
- 5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczeni dazatynibem lub bosutynibem nietolerujący dazatynibu lub bosutynibu lub z niepowodzeniem leczenia dazatynibem lub bosutynibem.

W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatinibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib, nilotynib albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.

2.2 Kryteria wyłączenia

- 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na nilotynib;
- 2) toksyczność powyżej 2 według WHO, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych działań niepożądanych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych działań niepożądanych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość);
- 3) stan sprawności 3-4 według WHO;
- 4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku:
 - brak remisji hematologicznej,
 - brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %);
- 5) brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach lub BCR-ABL>1% IS;
- 6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;

Badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej CCyR lub BCR-ABL <1% [IS]* (MR²), a następnie ilościowe badanie molekularne co 90 dni *

4. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

- 7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.

2.3 Określenie czasu leczenia nilotynibem w programie

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a pacjenci znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku.

Można rozważyć odstawienie leczenia u pacjentów, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (przynajmniej MR4.0) podczas leczenia nilotynibem, po wcześniejszym leczeniu imatynibem (pkt. 2.4).

2.4 Kryteria odstawienia leczenia nilotynibem u pacjentów, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (przynajmniej MR4.0) oraz warunki wznowienia leczenia

Można rozważyć zakończenie leczenia u pacjentów z PBSz w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia (Ph+) spełniających łącznie poniższe kryteria:

- 1) w pierwszej linii leczenia stosowano imatynib
- 2) leczenie nilotynibem przez co najmniej 3 lata,
- 3) w tym głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed planowanym odstawieniem leczenia.

Pacjenci z utratą większej odpowiedzi molekularnej (MMR): BCR-ABL >0,1% [IS]* powinni wznowić leczenie nilotynibem w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty MMR.

W przypadku, gdy pacjent nie toleruje procesu odstawienia leku, możliwy jest powrót do leczenia nilotynibem.

3. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem

3.1. Kryteria kwalifikacji

- 1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+);
- 2) wiek powyżej 18 roku życia;
- 3) stan ogólny 0-2 według WHO;
- 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej lub akceleracji dotychczas leczeni imatinibem:
 - a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315I,
 - b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatinibem,
 - c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% [IS]* (MR¹) w 6 miesiącu leczenia imatinibem
 - d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >1% [IS]* (MR²) po 12 miesiącach leczenia imatinibem,
 - e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną, cytogenetyczną lub większą odpowiedź molekularną - BCR-ABL >0,1% [IS]* (MR³)
 - f) ze stwierdzoną progresją choroby,
 - g) nietolerujący imatinibu,
- 5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których podczas leczenia nilotynibem lub dazatynibem, wystąpiła nietolerancja na nilotynib lub dazatynib lub nieodpowiadający na leczenie nilotynibem

lub dazatynibem (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group),

- 6) świadczeniobiorcy w fazie kryzy blastycznej, którzy wcześniej nie otrzymywali bosutynibu, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib -lub dazatynib (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group).

W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib, nilotynib albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.

3.2. Kryteria wyłączenia

- 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na bosutynib;
- 2) utrzymywanie się działań niepożądanych powyżej 2 stopnia wg. WHO pomimo czasowej przerwy w podawaniu leku i zmniejszenia dawki – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego
- 3) stan sprawności 3-4 według WHO;
- 4) brak skuteczności leczenia po 3 miesiącach stosowania leku:
 - brak remisji hematologicznej,
 - brak remisji cytogenetycznejmniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są obecne komórki Ph(+), ale jest ich mniej niż 35 %);
- 5) brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach lub BCR-ABL >1% [IS]* (MR²)
- 6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;
- 7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawieniem

się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph+)

3.3. Określenie czasu leczenia bosutynibem w programie

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla świadczeniobiorcy z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a świadczeniobiorcy znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku.

. W ramach programu lekowego nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji, jeśli stwierdza się oporność na te leki.

W przypadku nietolerancji nilotynibu lub dazatynibu stosowanych w drugiej lub trzeciej linii leczenia można zastosować bosutynib jako kolejny inhibitor. W przypadku nietolerancji możliwe jest więc zastosowanie 3 inhibitorów drugiej generacji

*Badania wykonywane wyłącznie w laboratoriach, które uzyskały certyfikat standaryzacji oznaczania genu BCR/ABL wydawany przez PALG (Polish Adult Leukemia Group) lub Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka

LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry;</p> <p>2) potwierdzenie mutacji <i>BRAF V600</i> w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;</p> <p>3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</p> <p>4) wiek ≥ 18 lat;</p> <p>5) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</p> <p>6) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms;</p> <p>7) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba białych krwinek $\geq 2000/\mu\text{l}$; - liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1500/\mu\text{l}$; - liczba płytek $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$; - stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (możliwe przetoczenie 	<p>1. Wemurafenib i kobimetynib.</p> <p>Dawkowanie prowadzone jest zgodnie z Charakterystykami odpowiednich Produktów Leczniczych.</p> <p>W przypadku konieczności zakończenia terapii jednym z leków ze schematu z powodu specyficznych toksyczności, można kontynuować terapię pozostałym lekiem ze schematu.</p> <p>Pacjenci włączeni do programu przed dniem 1.03.2017 mogą kontynuować monoterapię wemurafenibem aż do zakończenia leczenia.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia; 2) ocena obecności mutacji <i>BRAF V600</i>; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu) 10) elektrokardiogram (EKG) 11) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);

<p>krwi/produktów krwiopochodnych);</p> <ul style="list-style-type: none">- stężenie kreatyniny $\leq 1,5 \times$ GGN (górna granica normy);- aktywność AST/ALT, fosfatazy zasadowej (ALP) $\leq 3,0 \times$ GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i $\leq 5 \times$ GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby (lub do kości w przypadku ALP);- stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl); <p>8) brak przeciwwskazań do stosowania leków Zelboraf i Cotellic określonych w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych;</p> <p>9) rozpoczęcie leczenia w programie jest możliwe w czasie > 14 dni po paliatywnej radioterapii lub dużym zabiegu chirurgicznym</p> <p>10) wykluczenie istotnych schorzeń okulistycznych w wywiadzie: centralnej surowiczej choroidoretinopatii, zamknięcia żyły siatkówki lub wysiękowego zwyrodnienia plamki żółtej, niekontrolowanej jaskry;</p> <p>11) brak istotnych obciążeń kardiologicznych: niestabilnej choroby wieńcowej, niewydolności krążenia NYHA ≥ 2,</p> <p>12) frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 50\%$;</p> <p>13) brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń, uniemożliwiających leczenie</p> <p>14) wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry,</p> <p>15) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek</p> <p>16) brak wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF</p>		<p>12) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>13) badanie tomografii komputerowej głowy lub rezonansu magnetycznego głowy</p> <p>14) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej;</p> <p>15) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy</p> <p>16) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>17) ocena przedmiotowa całej skóry,</p> <p>18) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych</p> <p>19) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku).</p> <p>20) badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 14-18 tygodni lub w razie wskazań klinicznych;</p>
---	--	---

<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) progresja choroby;2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;3) utrzymująca się/ nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry;4) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta;6) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na udział w programie.		<ol style="list-style-type: none">2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, dokumentacja fotograficzna zmian na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;3) ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych według opisu w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych – konsultacja dermatologiczna);4) elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu) według aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Zelboraf: co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące, po zmianie dawkowania5) badania morfologii i biochemii krwi według aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych Zelboraf i Cotellic, nie rzadziej niż co 8 tygodni;6) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) po miesiącu leczenia a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące lub w razie wskazań klinicznych;7) przed każdym cyklem leczenia pacjentów należy oceniać pod kątem nowych objawów dotyczących wzroku lub pogorszenia zaburzeń widzenia. W przypadku ich wystąpienia, zalecane jest badanie okulistyczne;8) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (co
---	--	--

		<p>trzy 28-dniowe cykle leczenia, tj. co 84 dni – ważność badania 14 dni, czyli przedział czasowy co 10-14 tygodni).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
--	--	--

LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA JAJNIKA

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab.</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; 2) stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm (suboptymalna cytoredukcja; wymagane jest opisanie resztkowych zmian nowotworowych pozostawionych po operacji z określeniem wielkości w centymetrach); 3) niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika. Wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa jest dopuszczalna; 4) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$, b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl; 7) wskaźniki koagulacyjne: <ol style="list-style-type: none"> a) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) 	<p>1. Karboplatyna z paklitakselem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) karboplatyna (AUC 5-6) – dzień 1; 2) paklitaksel $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ – dzień 1; <p>Rytm: co trzy tygodnie. 6 cykli.</p> <p>2. Bewacyzumab -7,5 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut - dzień 1</p> <p>Rytm: co 3 tygodnie. 18 cykli</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Chore będą otrzymywać bewacyzumab w skojarzeniu z 3-tygodniowymi cyklami chemioterapii (maksymalnie 6 cykli). 2) Po zakończeniu chemioterapii leczenie będzie kontynuowane w 3-tygodniowych cyklach do wyczerpania 18 cykli leczenia bewacyzumabem lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanych działań niepożądanych (w zależności od tego, co wystąpi pierwsze). 3) W przypadku konieczności zakończenia chemioterapii lub jednego z jej składników przed ukończeniem 6 cykli leczenia bewacyzumab można kontynuować według zasad opisanych w punkcie 2. 4) Bewacyzumab będzie podawany od pierwszego 	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia bewacyzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie w surowicy stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) mocznika, b) kreatyniny, c) bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), 5) oznaczenie czasu kaolinowokefalinowego (APTT); 6) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT); 7) oznaczenie stężenia CA 125; 8) badanie ogólne moczu; 9) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym; 10) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 11) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu obrazowania przerzutów do OUN; 12) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy; 13) elektrokardiogram (EKG); 14) pomiar ciśnienia tętniczego; 15) inne badania w razie wskazań klinicznych.

<p>w zakresie wartości prawidłowych,</p> <p>b) czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w zakresie wartości prawidłowych;</p> <p>8) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <p>a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),</p> <p>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>c) stężenie kreatyniny w granicach normy,</p> <p>9) wykluczenie ciąży;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do chemioterapii karboplatiną oraz paklitaksemem;</p> <p>11) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu, którymi są:</p> <p>a) zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,</p> <p>b) czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,</p> <p>c) niestabilne nadciśnienie tętnicze,</p> <p>d) niestabilna choroba niedokrwienna serca,</p> <p>e) naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,</p> <p>f) wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,</p> <p>g) stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,</p> <p>h) stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (z wyłączeniem stosowania w dawkach profilaktycznych)</p> <p>i) niegojące się rany,</p> <p>j) białkomocz,</p> <p>k) nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji</p>	<p>cyklu chemioterapii lub od drugiego cyklu w przypadku kiedy chemioterapia zostanie rozpoczęta przed upływem 28 dni od poważnego zabiegu operacyjnego.</p> <p>5) W przypadku konieczności przerwania leczenia karboplatiną lek ten można zastąpić cisplatiną i kontynuować leczenie.</p> <p>6) W przypadku konieczności wtórnego zabiegu operacyjnego, zabieg można wykonać nie wcześniej niż 28 dni od podania bewacyzumabu a wznowienie leczenia bewacyzumabem nie może rozpocząć się wcześniej niż 28 dni po zabiegu operacyjnym.</p> <p>7) Modyfikacje dawkowania oraz rytmu podawania leków zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p>	<p>Pooperacyjne (przed rozpoczęciem leczenia bewacyzumabem) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy należy wykonać nie wcześniej niż 4 tygodnie po operacji, ale nie później niż 2 tygodnie po rozpoczęciu chemioterapii.</p> <p>Celem wstępnych badań obrazowych jest umożliwienie późniejszego monitorowania progresji choroby.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny, b) bilirubiny – w surowicy; c) APTT i PT lub INR; 3) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), 4) badanie ogólne moczu; 5) pomiar ciśnienia tętniczego; 6) inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się co 3 tygodnie lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii jeżeli podanie leku było opóźnione.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia bewacyzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) oznaczenie stężenia CA125; 3) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania tomografii komputerowej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) po zakończeniu chemioterapii; 2) w trakcie leczenia bewacyzumabem: nie rzadziej niż co 24
--	--	--

<p>pomocniczych.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>1.3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab;2) podanie 18 cykli leczenia bewacyzumabem;3) progresja choroby w trakcie leczenia;4) długotrwałe działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO;5) utrzymujące się pogorszenie sprawności ogólnej.		<p>tygodnie;</p> <ol style="list-style-type: none">3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby;4) zawsze przy wzroście stężenia CA125 powyżej dwukrotnej wartości nadiru;5) zawsze w przypadku wskazań klinicznych. <p>Badanie stężenia CA125 wykonuje się nie rzadziej niż co 3 cykle leczenia:</p> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p> <p>4. Monitorowanie realizacji programu: Prezes NFZ prowadzi rejestr pacjentów leczonych w ramach programu lekowego dostępny za pomocą aplikacji internetowej.</p>
---	--	---

LECZENIE PŁASKONABŁONKOWEGO RAKA NARZĄDÓW GŁOWY I SZYI

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>A. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)</p> <p>1. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z potwierdzeniem histologicznego rozpoznania płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (lokalizacja – ustna część gardła, krtaniowa część gardła lub krtani) ustalonego na podstawie badania materiału uzyskanego przez biopsję wycinkową ogniska pierwotnego nowotworu lub przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych; 2) potwierdzenie zaawansowania w stopniach III lub IV (z wyłączeniem stopnia T1N1 i wykluczeniem obecności przerzutów w odległych narządach) ustalone na podstawie badania przedmiotowego i badań obrazowych; 3) wykluczenie stosowania uprzedniego leczenia przyczynowego z wyłączeniem chirurgicznej biopsji wycinkowej; 4) potwierdzenie możliwości obiektywnej oceny zaawansowania miejscowego i regionalnego na podstawie badania 	<p>A. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)</p> <p>1. Cetuksymab</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Przed pierwszym i kolejnymi zastosowaniami cetuksymabu konieczna jest premedykacja z udziałem leku przeciwhistaminowego i kortykosteroidu. Lek musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych, a w czasie wlewu oraz przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ściśle monitorowanie stanu pacjenta przy jednoczesnym zapewnieniu dostępności sprzętu resuscytacyjnego. 1.2. Cetuksymab podawany jest raz w tygodniu. 1.3. Cetuksymab w dawce 400 mg/m² podawany jest dożylnie po raz pierwszy 7 dni przed 	<p>A. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)</p> <p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia cetuksymabem</p> <p>1.1. Badania laboratoryjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie w oparciu o ocenę materiału pobranego za pomocą biopsji wycinkowej ogniska pierwotnego lub przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) stężenie mocznika, kreatyniny, transaminaz (ASPART, ALAT), bilirubiny, dehydrogenazy mleczajowej (LDH), elektrolitów, wapnia i magnezu w surowicy; 4) próba ciążowa (u kobiet w okresie prokreacyjnym); 5) inne w razie wskazań klinicznych. <p>1.2. Inne badania przy kwalifikacji do leczenia cetuksymabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) TK lub MR twarzoczaszki i szyi; 2) badanie laryngologiczne z fiberoskopią górnych dróg oddechowych krtaniowej części gardła;

<p>przedmiotowego (w tym – fiberoskopia) oraz badania komputerowej tomografii (TK) lub magnetycznego rezonansu (MR) z wykluczeniem nacieku chrząstki tarczowatej lub kości żuchwy lub skóry;</p> <p>5) wykluczenie obecności przerzutów odległych przynajmniej na podstawie rentgenografii klatki piersiowej w dwóch projekcjach i ultrasonografii jamy brzusznej;</p> <p>6) potwierdzenie obecności medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem cisplatyny, w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> zaburzenia czynności nerek – (jeden z wymienionych stanów- przewlekła choroba nerek w wywiadzie, stwierdzenie wartości klirensu kreatyniny poniżej 50ml/min. bez związku z przejściowym odwodnieniem lub potwierdzenie w przynajmniej dwóch badaniach podwyższonej wartości stężenia kreatyniny i/lub mocznika bez związku z przejściowym odwodnieniem), choroby narządu słuchu (w tym niedosłuch potwierdzony badaniem laryngologicznym lub - w przypadku wątpliwości- badaniem audiometrycznym), polineuropatia potwierdzona badaniem neurologicznym; <p>7) potwierdzenie sprawności w stopniu 0 lub 1 według klasyfikacji WHO;</p> <p>8) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>9) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych:</p> <ol style="list-style-type: none"> po lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym niezależnie od kategorii uzyskanej odpowiedzi oraz, po leczeniu o założeniu radykalnym, którym nie uzyskano całkowitej remisji choroby; <p>10) potwierdzenie zachowanej wydolności narządowej określonej na podstawie wyników badań laboratoryjnych:</p> <ol style="list-style-type: none"> czynności wątroby: 	<p>planowanym rozpoczęciem napromieniania (czas trwania pierwszego wlewu – 120 minut).</p> <p>1.4. Kolejne dawki wynoszą 250 mg/m² – podania w 1 dniu radioterapii na 1-3 godziny przed frakcją napromieniania i następnie w analogiczny sposób w rytmie co tydzień do zakończenia radioterapii (czas trwania kolejnych wlewów – 60 min.).</p> <p>1.5. Łącznie, poza dawką indukcyjną poprzedzającą napromienianie, chorzy otrzymują 6 (radioterapia przyspieszona) lub 7 (radioterapia frakcjonowana konwencjonalnie) podań cetuksymabu.</p> <p>1.6. W trakcie kolejnych wlewów konieczne jest ściśle monitorowanie stanu chorego w trakcie oraz przez godzinę po zakończeniu podawania leku.</p> <p>2. Planowanie i realizacja radioterapii</p> <p>2.1. Napromienianie prowadzone jest przy użyciu wysokoenergetycznych fotonów X indukowanych w przyspieszaczach liniowym.</p> <p>2.2. Radioterapia powinna być zaplanowana w oparciu o trójwymiarową rekonstrukcję badań obrazowych, zgodnie z wytycznymi ICRU odnośnie określania objętości napromienianej (gross tumor volume – GTV, clinical target volume – CTV, planned target volume – PTV).</p> <p>2.3. Konieczne jest stosowanie standardowej radioterapii 3D konformalnej lub napromieniania z modulowaną intensywnością wiązki (IMRT).</p>	<ol style="list-style-type: none"> rentgenografia klatki piersiowej w dwóch projekcjach; ultrasonografia jamy brzusznej; badanie elektrokardiograficzne (EKG); pomiar ciśnienia tętniczego; inne w zależności od wskazań klinicznych. <p>1.2. Uwagi</p> <p>TK lub MR w ramach diagnostyki jest badaniem wykonywanym niezależnie od obrazowania w trakcie planowania napromieniania.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>Badania należy wykonać przed podaniem pierwszej dawki cetuksymabu przed pierwszym napromienianiem oraz:</p> <p>2.1. Badania laboratoryjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem, co tydzień w trakcie radioterapii; stężenie mocznika, kreatyniny, transaminaz (ASPART, ALAT), bilirubiny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH), elektrolitów, wapnia i magnezu w surowicy, co 3 tygodnie; inne w razie wskazań klinicznych. <p>2.2. Inne badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> ocena odczynów popromiennych co tydzień od 2 tygodnia radioterapii; badanie skóry pod kątem oceny nasilenia wysypki trądzikopodobnej. <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>Kliniczna ocena regresji raka płaskonabłonkowego co tydzień w trakcie leczenia, bezpośrednio po jego zakończeniu, a następnie systematycznie w trakcie wizyt kontrolnych.</p> <p>3.1. Badania laboratoryjne:</p>
--	--	--

<ul style="list-style-type: none"> - stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$-krotnej wartości górnej granicy normy; - aktywność transaminaz alaninowej i asparaginowej w surowicy ≤ 5-krotnej wartości górnej granicy normy; <p>b) morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stężenie hemoglobiny $\geq 10,0$g/dl; - poziom leukocytów $> 3\ 000$/mm³; - poziom neutrofilii $> 1\ 500$/mm³; - poziom płytek krwi $> 100\ 000$/mm³. <p>11) wykluczenie niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Całkowity czas trwania leczenia w ramach programu oznacza okres między podaniem pierwszej – wyprzedzającej napromienianie – dawki cetuksymabu i dniem zakończenia radioterapii. Leczenie może być przerwane w momencie podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>1.3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie nasilonej reakcji infuzyjnej po podaniu cetuksymabu; 2) wystąpienie wysypki trądzikopodobnej o przynajmniej 3 stopniu nasilenia po raz czwarty z kolei lub brak zmniejszenia się nasilenia wysypki do 2 stopnia w okresie przerwy w podawaniu leku; 3) definitywne przerwanie napromieniania z jakichkolwiek przyczyn; 4) wystąpienie nasilonych odczynów popromiennych lub powikłań ogólnoustrojowych skutkujące dłuższą niż 2 tygodnie przerwą w napromienieniu. 	<p>2.4. Frakcjonowanie dawki radioterapii zależne jest od preferencji ośrodka w następujących wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - frakcjonowania konwencjonalnego (Df = 2 Gy; 5 razy w tygodniu; TD = 70 Gy); - frakcjonowania przyspieszonego (metody SIB IMRT, CAIR, concomitant boost, 6 kolejnych dni leczenia tygodniowo); - hiperfrakcjonowania (DF = 1,1 – 1,2 Gy 2 razy dziennie). <p>2.5. Kontrola jakości napromieniania powinna odbywać się w oparciu o rekomendację ESTRO i zasady obowiązujące w ośrodku prowadzącym leczenie.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) w razie wskazań klinicznych. <p>3.2. Inne badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie przedmiotowe (laryngologiczne); 2) TK lub MR twarzoczaszki i szyi 3-4 miesiące po zakończeniu napromieniania, następnie co 6 miesięcy przez 3 lata; 3) rentgenografia klatki piersiowej w dwóch projekcjach 1 raz w roku; 4) inne badania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. <p>3.3. Uwagi</p> <p>Wizyty kontrolne: 1 miesiąc po zakończeniu leczenia, następnie co 2 miesiące w pierwszym roku po leczeniu, co 3 miesiące w drugim i trzecim roku po leczeniu, potem co 6 miesięcy.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia. <p>B. Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępujące podczas</p>
--	---	---

<p>B. Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)</p> <p>Leczenie niwolumabem dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji spełnione łącznie:</p> <p>1.1 Histologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy nowotwór jamy ustnej, gardła lub krtani;</p> <p>1.2. Udokumentowane wcześniejsze leczenie oparte na pochodnych platyny;</p> <p>1.3. Stwierdzony nawrót (miejscowy lub węzłowy) lub uogólnienie (przerzuty) stwierdzone w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem jednej z pochodnych platyny;</p> <p>1.4. Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>1.5. Brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa;</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>B. Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)</p> <p>1. Niwolumab:</p> <p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)</p> <p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia niwolumabem:</p> <p>1.1. Badanie przedmiotowe</p> <p>1.2. Ocena sprawności w skali ECOG</p> <p>1.3. Pomiar masy ciała</p> <p>1.4. Badania laboratoryjne</p> <p>a) morfologia krwi</p> <p>b) oznaczenie stężenia kreatyniny</p> <p>c) oznaczanie stężenia glukozy</p> <p>d) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej</p> <p>e) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej</p> <p>f) oznaczenie poziomu sodu, wapnia, potasu</p> <p>g) oznaczenie poziomu TSH</p> <p>h) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym;</p> <p>1.5. Badanie obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów PRGiSz: TK lub inne, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia:</p> <p>2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe</p> <p>2.2. Morfologia krwi</p>
--	---	--

Czas leczenia w programie określa lekarz. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne a leczenie jest tolerowane przez pacjenta.

3. Kryteria czasowego zawieszenia leczenia niwolumabem

Zgodnie z opisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Podawanie niwolumabu można wznowić w przypadku całkowitego ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia stopnia nasilenia do stopnia 1.

4. Kryteria wyłączenia z udziału w programie:

4.1. Progresa choroby oceniona na podstawie obecnie obowiązujących kryteriów klasyfikacji RECIST, która w razie potrzeby powinna być potwierdzona na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni

4.2. Nadwrażliwość na lek

4.3. Wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia w stopniu 3 lub 4 według kryteriów CTC (ang. *Common Toxicity Criteria*) zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

4.4. Kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu;

4.5. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

2.3. Parametry biochemiczne surowicy: oznaczenie stężenia kreatyniny, glukozy, bilirubiny całkowitej, sodu, potasu, wapnia, aminotransferaz, TSH.

Badania należy wykonywać co 6 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia:

3.1. Badanie przedmiotowe

3.2. Badanie laboratoryjne

3.3. Badanie obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub inne, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta

Badania należy wykonywać co 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej.

4. Monitorowanie programu

4.1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej chorego danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia

4.2. Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia

4.3. 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.

LECZENIE WYSOKO ZRÓŻNICOWANEGO NOWOTWORU NEUROENDOKRYNNEGO TRZUSTKI

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki ewerolimusem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (stopień G1 lub G2 według klasyfikacji WHO z 2010 roku); 2) nowotwór w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym (IIIB i IV); 3) zaawansowanie uniemożliwiające radykalne leczenie metodami chirurgicznymi; 4) udokumentowana progresja choroby w ciągu 12 miesięcy do włączenia do programu; 5) odpowiednia czynność szpiku kostnego i parametrów krzepnięcia krwi: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$, b) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10 g/dl, d) międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) czasu protrombinowego w granicach 0,85-1,15; 6) odpowiednia czynność nerek i wątroby (stosowanie ewerolimusu nie jest zalecane u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby – C według czynnościowej 	<p>1. Dawkowanie ewerolimusu</p> <p>Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do momentu, gdy obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności. W przypadku pominięcia dawki nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.</p> <p>1.1. Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane</p> <p>W przypadku wystąpienia poważnych lub niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych może zajść konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania (np. przez tydzień) ewerolimusu, a następnie rozpoczęcie podawania od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, wówczas sugerowana dawka wynosi 5 mg na dobę.</p> <p>1.2. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 7,5 mg na dobę; 	<p>1. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki ewerolimusem</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie histopatologiczne oraz ocena stopnia złośliwości; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie stężenia kreatyniny; 7) oznaczenie stężenia glukozy; 8) oznaczenie stężenia cholesterolu; 9) oznaczenie stężenia trójglicerydów; 10) RTG klatki piersiowej, RTG/KT klatki piersiowej lub KT/USG jamy brzusznej w zależności od umiejscowienia przerzutów oraz możliwości przeprowadzenia oceny wymiarów leczonych zmian w celu określenia odpowiedzi; 11) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym. <p>1.2. Monitorowanie leczenia ewerolimusem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania wykonywane co miesiąc: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej, c) oznaczenie aktywności aminotransferazy

<p>skali Child-Pugh);</p> <ol style="list-style-type: none"> 7) stała i na właściwym poziomie kontrola glukozy, cholesterolu oraz trójglicerydów; 8) stan sprawności 0-2 według klasyfikacji ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) lub WHO; 9) możliwość określenia wymiarów zmian chorobowych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); 10) wiek powyżej 18 roku życia. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie ewerolimusem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych, które w ocenie lekarza lub chorego uniemożliwiają dalsze stosowanie leku.</p> <p>1.3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nisko zróżnicowany nowotwór neuroendokryny trzustki; 2) embolizacja tętnicy wątrobowej w ciągu 6 miesięcy do włączenia do programu; 3) krioablacja bądź ablacja falami o częstotliwości radiowej przerzutów w wątrobie w ciągu 2 miesięcy do włączenia do programu; 4) ciężkie lub niekontrolowane (w ocenie lekarza prowadzącego) choroby towarzyszące (w tym – poważne zakażenia, niewydolność wątroby w stopniu C według skali Child-Pugh, niekontrolowana hiperglikemia, hipercholesterolemia i hipertrójglicydemia, nasilona niewydolność nerek); 5) wcześniejsze leczenie inhibitorem mTOR. <p>2. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2) umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 5 mg na dobę; 3) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) stanowią przeciwwskazanie do stosowania ewerolimusu. <p>Jeśli w trakcie leczenia stan wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) ulegnie zmianie, dawkowanie należy dostosować. Leczenie powinno być kontynuowane do stwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowanych toksyczności.</p> <p>2. Dawkowanie sunitynibu</p> <p>Zalecana dawka sunitynibu wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.</p> <p>Możliwe jest stopniowe dokonywanie zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji.</p>	<p>asparaginianowej,</p> <ol style="list-style-type: none"> d) oznaczenie stężenia bilirubiny, e) oznaczenie stężenia kreatyniny, f) oznaczenie stężenia glukozy, g) oznaczenie stężenia cholesterolu, h) oznaczenie stężenia trójglicerydów; <p>2) badania wykonywane co 3 kursy leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) wybór metody obrazowania w zależności od wykorzystanej przy kwalifikacji do programu. <p>2. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki sunitynibem</p> <p>2.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) patomorfologiczne rozpoznanie nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego (stopień G1 lub G2) nowotworu neuroendokrynnego trzustki (według klasyfikacji WHO z 2010 r.); 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 4) oznaczenie stężenia mocznika; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH); 10) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 11) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 12) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej; 13) badanie elektrokardiograficzne (EKG); 14) pomiar ciśnienia tętniczego; 15) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.
---	---	---

neuroendokrynnego trzustki sunitynibem**2.1. Kryteria kwalifikacji**

- 1) wiek powyżej 18 lat;
- 2) potwierdzone patomorfologicznie rozpoznanie nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego (stopień G1 lub G2) nowotworu neuroendokrynnego trzustki (według klasyfikacji WHO z 2010 roku) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami;
- 3) udokumentowana progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do programu, określona według kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors);
- 4) możliwość obiektywnej oceny wielkości zmian w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;
- 5) sprawność w stopniach 0 lub 1 według skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group);
- 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 7) prawidłowa czynność narządów określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
 - a) wyniki badań czynności wątroby:
 - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),
 - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,
 - b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,
 - c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

2.2. Monitorowanie leczenia sunitynibem

- 1) badania wykonywane co 6 tygodni:
 - a) morfologia krwi z rozmazem,
 - b) oznaczenie stężenia hemoglobiny,
 - c) oznaczenie stężenia kreatyniny,
 - d) oznaczenie stężenia bilirubiny,
 - e) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej,
 - f) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,
 - g) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej,
 - h) EKG;
- 2) badania wykonywane nie rzadziej niż co 12 tygodni:
 - a) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru,
 - b) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT,
 - c) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Ww. badania obrazowe wykonuje się również w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.

Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST lub CHOI.

Monitorowanie leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 3. pkt. 1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.

- liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$,
 - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
 - stężenie hemoglobiny większe lub równe 9,0 g/dl;
- 8) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;
- 9) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

2.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

2.3. Kryteria wyłączenia pacjenta z programu

- 1) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;
- 4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;
- 5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia;
- 6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

3. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej

3. Monitorowanie programu

- 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze raka neuroendokrynnego trzustki (SMPT-Rak neuroendokrynnego trzustki), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.
- 3) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 3. pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

<ol style="list-style-type: none">1) Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.3) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.4) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.		
---	--	--

LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1	2	3
<p>1. Leczenie lenalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib. <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 1.4. niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10 lub 5 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie</p>	<p>1. Dawkowanie lenalidomidu i deksametazonu Lenalidomid w postaci kapsułek twardych a 5,10, 15 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem</p> <p>Lenalidomid: Zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Deksametazon: Zalecana dawka: 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.</p> <p>UWAGA: Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza) 9) pośredni test antyglobulinowy (test pośredni Coombs'a).- przy kwalifikacji do leczenia daratumumabem 10) stężenie potasu w surowicy krwi, EKG i ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca – przy kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem. <p>Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml. (przy leczeniu lenalidomidem lub pomalidomidem)</p>

<p>do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) bezwzględna liczba neutrofilii $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<75 \times 10^9/l$ lub $<30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; 2) ciąży; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. <p>2. Leczenie pomalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pomalidomidem</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni pomalidomidem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane w punkcie 2.1. oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo,</p>	<p>i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p>2. Dawkowanie pomalidomidu i deksametazonu</p> <p>Pomalidomid w postaci kapsułek twardych a 1, 2, 3 lub 4 mg, jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem.</p> <p>Pomalidomid: Zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.</p> <p>Deksametazon: Zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>UWAGA:</p> <p>Dawkowanie pomalidomidu i deksametazonu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków i/lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2. w przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem - test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego 3. w przypadku leczenia daratumumabem: badania biochemiczne (AST, ALT, bilirubina całkowita, wapń, kreatynina i klirens kreatyniny); 4. w przypadku leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem: raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi oraz EKG. <p>Ocena skuteczności:</p> <p>W przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem: po 6. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AIAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). <p>W przypadku leczenia daratumumabem: oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia wykonanie badań pozwalających na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG).</p> <p>W przypadku leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem:</p>
---	--	--

<p>określonych w pkt 2.3.</p> <p>2.2. Określenie czasu leczenia w programie. Leczenie pomalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem p. 2.4. niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 3, 2 lub 1 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>2.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) bezwzględna liczba neutrofilii $<1 \times 10^9/l$ i/lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>2.4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. <p>3. Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego.</p> <p>3.1 Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie 	<p>3. Dawkowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem</p> <p>Daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie.</p> <p>Zmiana dawkowania oraz szybkości infuzji</p>	<p>Po 4. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AIAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 1) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza) <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	--

<p>bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia;</p> <p>2. Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.</p> <p>3.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem kontynuuje się do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności zgodnie z zaleceniami Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p> <p>3.3. Kryteria wykluczające udział w programie</p> <ol style="list-style-type: none">1. Nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą;2. Oporność na leczenie bortezomibem lub przeciwskazania do jego stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego <p>3.4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Progresja choroby w trakcie stosowania leczenia (po co najmniej 2 cyklach leczenia);2. Brak co najmniej częściowej remisji po 6 cyklach leczenia;3. Powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia daratumumabem zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;4. Cięża. <p>4. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka</p>	<p>daratumumabu powinny być prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Przed i po zakończeniu infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylniej w dawce $1,3 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3-tygodnie) przez 8 cykli.</p> <p>Deksametazon jest podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu (80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu bortezomibu) lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat, BMI $< 18,5$; ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej daratumumabem z bortezomibem i deksametazonem zaleca się profilaktykę przeciwwirusową, zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.</p>	
--	---	--

plazmocytoowego z wykorzystaniem skojarzonego leczenia karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem.

4.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki

- 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia;
- 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid);
- 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia;
- 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych

4.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie karfilzomibem kontynuuje się do czasu osiągnięcia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie, przez maksymalnie 8 cykli, lub wystąpienia nietolerancji leku mimo

4. Dawkowanie karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Karfilzomib w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

Karfilzomib: Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/ m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/ m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg).

UWAGA:

Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącej 2,2 m² a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem karfilzomibu w cyklu 1. konieczne jest

zastosowania redukcji dawki leku do 20 lub 15 mg/m² pc. zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 4 niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10 lub 5 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

4.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:

- 1) bezwzględna liczba neutrofilii <0,5x10⁹/l ; liczba płytek krwi < 30x10⁹/l (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <75x10⁹/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revlimid);
- 2) ciąża i okres karmienia piersią;
- 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);
- 4) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- 5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- 6) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA
- 7) zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy.
- 8) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym

odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać karfilzomibu w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m² pc. jest podawana przez 10 minut. Dawkowanie karfilzomibu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Lenalidomid w postaci kapsułek twardych a 5,10, 15 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem.

Lenalidomid: Zalecana dawka początkowa: 25 mg

doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.

U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

UWAGA:

Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi

<p>4.4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none">1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;2) brak remisji częściowej po 4 cyklach leczenia.	<p>21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p>Deksametazon w skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem: Zalecana dawka: 40 mg doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni.</p> <p>Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby (u chorych powyżej 75 r.ż. dawkę należy zmniejszyć do 20 mg). Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.</p>	
---	--	--

LECZENIE OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie; 3) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt 4); 4) progresja choroby określona na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 5) nieleczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości); 6) stan sprawności 0 według klasyfikacji WHO; 7) wiek powyżej 18. roku życia. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>1. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH.</p>	<p>1. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa, lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu. <p>1.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące; 2) obrazowanie w zależności od

Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczeni octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia oraz nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.

1.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

1.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

- 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh);
- 3) aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy;
- 4) stężenie potasu poniżej dolnej granicy normy;
- 5) wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego powyżej 7 dni;
- 6) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego;
- 7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- 8) rozpoznanie drobnokomórkowego raka stercza;
- 9) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu.

1.4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:
 - progresja kliniczna:
 - progresja bólu związana z koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub

Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.

2. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii

Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą niezależnie od posiłku.

W przypadku pominięcia przyjęcia leku o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.

W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2 . Maksymalna przerwa w podawaniu leku nie może

badania wykonanego przy kwalifikacji;

- 3) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc;
- 4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;
- 5) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.

2. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii

2.1. Badania przy kwalifikacji

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;
- 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia;
- 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej);
- 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa, lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej;
- 5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ wystąpienie SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych) lub ▪ pogorszenie sprawności pacjenta (wg Klasyfikacji WHO) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie, • progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml, • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym lub <p>b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p> <p>2. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia enzalutamidem w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) Zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie; 3) Stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt. 4); 4) Progresja choroby określona na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki 	<p>być dłuższa niż 8 tygodni. Następnie należy wznowić stosowanie leku w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p>U chorych nie poddanych obustronnej orchiektomii należy kontynuować terapię farmakologiczną, której celem jest uzyskanie kastracji.</p> <p>3. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH.</p>	<p>2.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące; 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 4) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji. <p>3. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>3.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu.
---	---	---

<p>miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) Nie leczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości); 6) Stan sprawności 0 według klasyfikacji ECOG; 7) Wiek powyżej 18. roku życia. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczeni enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia oraz nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p> <p>2.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>2.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) ciężka niewydolność nerek lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa C wg Child-Pugh); 3) wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego powyżej 7 dni; 4) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego; 5) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 6) rozpoznanie drobnokomórkowego raka stercza; 7) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu; 8) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia. <p>2.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą 	<p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>4. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą niezależnie od posiłku.</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia leku o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2. Maksymalna przerwa w podawaniu leku nie może być dłuższa niż 8 tygodni. Następnie</p>	<p>3.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni; 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc; 4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 5) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji. <p>4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>4.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia;
--	---	---

<p>2) Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>a) Wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progresja bólu związana z koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub ▪ wystąpienie SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych) lub ▪ pogorszenie sprawności pacjenta (wg. Klasyfikacji ECOG) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie • progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml. • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym <p>lub</p> <p>b) Progresja zgodnie z kryteriami RECIST.</p> <p>3) Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) Rezygnacja świadczeniobiorcy</p> <p>3. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>3.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanego histologicznie (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie, kiedy histologiczne badanie nie było standardem postępowania diagnostycznego); 2) stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej; 	<p>należy wznowić stosowanie leku w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p>U chorych nie poddanych obustronnej orchiektomii należy kontynuować terapię farmakologiczną, której celem jest uzyskanie kastracji.</p> <p>5. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>5.1. Lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq/kg mc.</p> <p>5.2. Dawka leku nie może być modyfikowana.</p> <p>5.3. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych kolejna dawka leku może być podana z opóźnieniem, jednak nie może ono wynieść więcej niż 4 tygodnie.</p> <p>5.4. Warunkiem podania kolejnej dawki leku w przypadku, o którym mowa powyżej jest:</p> <p>a) w przypadku hematotoksyczności: działanie powinno zmniejszyć się co najmniej do stopnia 2 wg CTC;</p>	<p>3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej);</p> <p>4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu.</p> <p>4.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni; 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 4) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji. <p>5. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>5.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania laboratoryjne wykonuje się maksymalnie na 2 tygodnie przed kwalifikacją do programu, badania obrazowe (z wyjątkiem scyntygrafii) na 2 miesiące przed kwalifikacją do programu,
---	--	---

<p>3) z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie:</p> <ol style="list-style-type: none"> trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; <p>4) w stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO;</p> <p>5) w wieku powyżej 18. roku życia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci dotychczas leczeni z zastosowaniem octanu abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem, że zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej przed 1 stycznia 2014 r. oraz przed rozpoczęciem leczenia nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>3.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>3.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh); aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy; wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego; niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego; wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu. <p>3.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą; progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: 	<ol style="list-style-type: none"> w przypadku toksyczności innych niż hematologiczne: działanie powinno zmniejszyć się do stopnia 2 wg CTC w przypadku działań żołądkowo-jelitowych lub stopnia 3 wg CTC w przypadku pozostałych działań; w przypadku kompresji rdzenia kręgowego, do której dojdzie w trakcie leczenia, stosowanie leku może być kontynuowane, jeżeli zaopatrzenie pacjenta nie spowoduje opóźnień podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie; w przypadku złamania kostnego, do którego dojdzie w trakcie leczenia, podanie kolejnej dawki leku powinno odbyć się w okresie od 2 do 4 tygodni po dokonaniu się złamania. 	<p>scyntyografię wykonuje się maksymalnie na 3 miesiące przed kwalifikacją pacjenta do programu.</p> <p>2) w ramach kwalifikacji pacjenta do programu wykonuje się następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia PSA, oznaczenie w surowicy stężenia: bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, testosteronu, oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), scyntygrafia kości, tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy, RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej. <p>5.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> w ramach monitorowania leczenia w programie każdorazowo przed podaniem kolejnej dawki leku wykonuje się następujące badania: <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie w surowicy stężenia bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-
--	---	--

<p>a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:</p> <ul style="list-style-type: none">• progresja kliniczna:<ul style="list-style-type: none">▪ progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany)lub▪ wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych)lub▪ utrzymujące się min. 2 tygodnie pogorszenie sprawności pacjenta do co najmniej stopnia 2 (wg klasyfikacji WHO);• progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml,• progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym, <p>lub</p> <p>b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p> <p>4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>4.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none">1) wiek: 18 lat i powyżej;2) rozpoznanie histologiczne raka gruczołu krokowego;3) stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące poniżej 50 ng/dl, tj. wynoszące mniej niż 1,7 nmol/l);4) stan sprawności 0-1 według ECOG;5) z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie:		<p>30 dni;</p> <ol style="list-style-type: none">3) po zakończeniu leczenia w programie, w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki leku, jednorazowo wykonuje się badania określone w pkt 1);4) inne badania w razie wskazań klinicznych, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego. <p>6. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

- a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub
- b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

4.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

- 1) nadwrażliwość na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Child – Pugh);
- 3) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego;
- 4) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu;
- 5) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia.

4.3. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o zakończeniu leczenia świadczeniobiorcy w programie, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

4.4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:
 - progresja kliniczna:
 - progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany)
 - lub
 - wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych)
 - lub

- utrzymujące się min. 2 tygodnie pogorszenie sprawności pacjenta do co najmniej stopnia 2 (wg klasyfikacji WHO);
- progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml,
- progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym,

lub

b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;

- 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;
- 4) rezygnacja świadczeniobiorcy.

5. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223

5.1. Kryteria kwalifikacji

Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:

- 1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego;
- 2) kastracyjne stężenie testosteronu (poniżej 50 ng/dl) w wyniku prowadzonego farmakologicznego leczenia kastracyjnego (farmakologiczne leczenie kastracyjne powinno być kontynuowane)
lub
po wykonanej kastracji chirurgicznej;
- 3) progresja po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego (innych niż analogi LHRH) z powodu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w tym leczenie docetakselem ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223. Jeśli pacjent przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223 przyjmował octan abirateronu z prednizonem/prednizolonem, należy zapewnić minimum 5 dniowy odstęp między podaniem ostatniej dawki octanu abirateronu z prednizonem/prednizolonem, a pierwszej dawki dichloru radu-223.
Dopuszcza się zastosowanie dichloru radu-223 bez zastosowania wcześniejszych dwóch linii leczenia systemowego pod warunkiem braku możliwości zastosowania innej metody

<p>leczenia systemowego, co oznacza obecność przeciwwskazań medycznych;</p> <ol style="list-style-type: none">4) progresja nowotworu definiowana jest jako:<ol style="list-style-type: none">a) wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 2 ng/mllubb) wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych;5) potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości;6) bóle kostne wymagające:<ol style="list-style-type: none">a) stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego, lubb) paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;7) brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej;8) stan sprawności ogólnej 0-2 według ECOG;9) wiek pacjenta: 18 lat i powyżej;10) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:<ol style="list-style-type: none">a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,0 \times 10^5/\text{mm}^3$,b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;11) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 1,5 GGN;12) aktywność AspAT i AlAT mniejsze lub równe 2,5 GGN;13) stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5 GGN;14) oczekiwany czas przeżycia dłuższy niż 6 miesięcy. <p>5.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie w programie obejmuje 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni, chyba że w oparciu o kryteria zakończenia udziału w programie, określone w pkt 4.4., zostanie podjęta decyzja o wyłączeniu pacjenta z programu.</p> <p>5.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <p>Do programu nie kwalifikuje się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z</p>		
---	--	--

poniższych kryteriów:

- 1) współistnienie innego aktywnego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry);
albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji;
- 2) wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią, które nie ustępują w ciągu 4 tygodni od przerwania leczenia (z wyjątkiem utrzymującej się neuropatii);
- 3) leczenie z zastosowaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach tego programu;
- 4) jednoczesne stosowanie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analog LHRH);
- 5) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagająca zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie dichlorkiem radu Ra-223 może zostać podjęte po skutecznym zakończeniu leczenia miejscowego);
- 6) obecność przerzutów do mózgu niekontrolowanych leczeniem miejscowym;
- 7) obecność co najmniej jednego z następujących schorzeń współistniejących:
 - a) niekontrolowana infekcja,
 - b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA,
 - c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
 - d) mielodysplazja szpiku;
- 8) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;
- 9) obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania dichlorku radu Ra-223.

5.4. Kryteria zakończenia udziału w programie

Leczenie pacjenta w programie zostaje zakończone, jeżeli w trakcie tego leczenia wystąpi co najmniej jedno z następujących kryteriów:

- 1) wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności hematologicznej tj. neutropenii lub trombocytopenii w stopniu 3 lub 4 wg CTC, utrzymujące się pomimo podjętego leczenia objawowego przez okres powyżej 14 dni
lub

<p>utrzymywanie się pomimo podjętego leczenia objawowego innej toksyczności w stopniu 4 wg CTC przez okres powyżej 7 dni;</p> <ol style="list-style-type: none">2) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego - z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe;3) pogorszenie stanu sprawności ogólnej o co najmniej 2 stopnie wg ECOG w stosunku do wartości wyjściowej;4) progresja PSA rozumiana jako postępujące zwiększenie stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, z co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi być większa 5 ng/ml;5) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;6) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, która nie może zostać zaopatrzona miejscowo lub której zaopatrzenie wymagałoby opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie;7) jakiegokolwiek inne poważne schorzenie, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia kontynuację leczenia dichlorkiem radu Ra-223.		
--	--	--

LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA ŻOŁĄDKA

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Program obejmuje leczenie chorych na raka żołądka z przerzutami trastuzumabem w skojarzeniu z cisplatyną i fluorouracylem lub cisplatyną i kapecytabiną.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka z obecnością przerzutów odległych; 2) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka określana jako wynik IHC /3+/; 3) obecność przynajmniej jednej zmiany mierzałnej lub ocenialnej; 4) stan sprawności 0-1 wg WHO; 5) niestosowanie w przeszłości leczenia systemowego z powodu przerzutowego raka żołądka; 6) wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; 7) ukończenie 18 roku życia. <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Podawanie trastuzumabu jest kontynuowane po zakończeniu chemioterapii do wystąpienia progresji choroby lub istotnej klinicznie toksyczności, która nakazuje zaprzestanie leczenia.</p>	<p>1. Leczenie chorych na raka żołądka z przerzutami trastuzumabem w skojarzeniu z cisplatyną i fluorouracylem lub cisplatyną i kapecytabiną</p> <p>Trastuzumab stosowany jest co 3 tygodnie – pierwsza dawka leku wynosi 8 mg/kg masy ciała i.v., a następne 6 mg/kg.</p> <p>Chemioterapia rozpoczyna się w dniu podania pierwszej dawki trastuzumabu i polega na zastosowaniu jednego z dwu schematów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) cisplatyna 80 mg/m² i.v. dzień 1 oraz fluorouracyl wlew ciągły i.v. 800 mg/ m² na dobę dni 1-5; cykle powtarzane co 3 tygodnie; 2) cisplatyna 80 mg/m² i.v. dzień 1 oraz kapecytabina 1000 mg/ m² 2 x dziennie p.o. w dniach 1-14; cykle powtarzane co 3 tygodnie. <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie dawek leków cytotoksycznych maksymalnie o 25% w zależności od toksyczności lub opóźnienie podania kolejnego kursu.</p> <p>W przypadku nietolerancji jednej z fluoropirymidyn możliwa jest zmiana schematu chemioterapii na alternatywny (zamiana fluorouracylu na kapecytabinę</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie immunohistochemiczne (ocena nadekspresji receptora HER2); 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny; b) stężenie ALAT; c) stężenie AspAT; d) stężenie bilirubiny; e) stężenie sodu; f) stężenie potasu; g) stężenie wapnia. 4) RTG lub KT klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; 5) KT jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni); 6) scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej); 7) EKG i ECHO lub MRI, konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECHO lub MRI; 8) próba ciążowa (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę); 9) KT lub MRI mózgu (tylko, gdy są wskazania kliniczne).

<p>Maksymalna liczba cykli chemioterapii cisplatyną i fluorouracyłem lub cisplatyną i kapecytabiną wynosi 6.</p> <p>3. Kryteria uniemożliwiające udział w programie</p> <ol style="list-style-type: none">1) przebyta chemioterapia z powodu przerzutowego raka żołądka;2) nadwrażliwość na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze;3) nasiloną duszność spoczynkowa związana z zaawansowaniem nowotworu lub innymi chorobami;4) stan sprawności 2-4 według WHO;5) niewydolność sercowo-naczyniowa i nadciśnienie tętnicze nie poddające się leczeniu farmakologicznemu;6) ciąża i karmienie piersią;7) klinicznie objawowe przerzuty do OUN;8) inne poważne współistniejące choroby uniemożliwiające przeprowadzenie leczenia;9) istotne klinicznie i stanowiące przeciwwskazanie do stosowania chemioterapii zaburzenia wskaźników czynności układu krwiotwórczego, nerek lub wątroby. <p>4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <ol style="list-style-type: none">1) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia;2) wystąpienie istotnych klinicznie zaburzeń wskaźników czynności układu krwiotwórczego, nerek lub wątroby uniemożliwiających dalsze leczenie;3) ciąża. <p>5. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej</p> <ol style="list-style-type: none">1) Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu	lub odwrotnie).	<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none">1) morfologia krwi (z rozmazem) przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej, niż co 3 miesiące w czasie wyłącznego stosowania trastuzumabu;2) badania biochemiczne:<ol style="list-style-type: none">a) stężenie kreatyniny;b) stężenie ALAT;c) stężenie AspAT;d) stężenie bilirubiny;e) stężenie sodu;f) stężenie potasu;g) stężenie wapnia.Badania wykonuje się przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej, niż co 3 miesiące w czasie wyłącznego stosowania trastuzumabu.3) EKG i ECHO lub MRI w trzecim oraz szóstym miesiącu, a następnie w przypadku klinicznych wskazań;4) KT jamy brzusznej oraz RTG lub KT klatki piersiowej, co 3 miesiące lub w przypadku wskazań klinicznych (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej);5) scyntygrafia kośćca (w odniesieniu do chorych z przerzutami do kości) nie częściej, niż co 6 miesięcy. <p>Monitorowanie leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 5. pkt. 1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p>
---	-----------------	--

<p>kwalfikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <ol style="list-style-type: none">2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.3) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.4) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.		<p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.4) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 5. pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.
---	--	--

LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; 2) nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy chorych, którzy otrzymywali uzupełniającą leczenie pooperacyjne – wymienieni chorzy mogą być kwalifikowani do leczenia ipilimumabem po wspomnianym leczeniu uzupełniającym oraz jednej linii leczenia systemowego z powodu uogólnienia nowotworu); 3) rozpoczynanie leczenia ipilimumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia (chemioterapia, immunoterapia, biochemioterapia, radioterapia, chirurgiczne leczenie); 4) nieobecne przerzuty w mózgu lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu; 5) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1; 6) wiek ≥ 18 lat; 	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>Zalecana dawka ipilimumabu wynosi 3 mg/kg i obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie (leczenie w tygodniach 1, 4, 7 i 10).</p> <p>Lek podawany jest w 90-minutowym wlewie dożylnym. Zaleca się pierwszą pełną ocenę odpowiedzi nowotworu na leczenie po tygodniu 12 lub po podaniu ostatniej dawki całego leczenia.</p> <p>Dawkę całkowitą należy obliczyć następująco:</p> <p>- masa ciała pacjenta w kg x 3 mg = dawka całkowita w mg.</p> <p>Całkowitą objętość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <p>- dawka całkowita w mg ÷ 5 mg/ml = objętość wlewu w ml.</p> <p>Szybkość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <p>- objętość wlewu w ml ÷ 90 minut = szybkość wlewu w ml/min.</p> <p>Ipilimumab nie może być stosowany łącznie z:</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka; 2) diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej/skórze); 3) pomiar masy ciała; 4) pełne badanie przedmiotowe; 5) ocena sprawności w skali ECOG; 6) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględna liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek, b) parametry biochemiczne surowicy: albuminy, fosfataza alkaliczna, amylaza, aminotransferazy (ALT/AST), bilirubina (związana i całkowita), wapń, kreatynina, glukoza, mocznik, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), białko całkowite, kwas moczowy, elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4, c) badanie ogólne moczu. <p>2. Monitorowanie leczenia:</p>

- 7) antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz do 26 tygodni po podaniu ostatniej dawki ipilimumabu;
- 8) laboratoryjne badania (przed rozpoczęciem leczenia) o wartościach:
- liczba białych krwinek $\geq 2000/\mu\text{l}$,
 - liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$,
 - liczba płytek $\geq 75 \times 10^3/\mu\text{l}$,
 - stężenie hemoglobiny $\geq 9 \text{ g/dl}$ (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych),
 - stężenie kreatyniny $\leq 2 \times \text{GGN}$ (górna granica normy),
 - aktywność aminotransferaz AST/ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ u pacjentów bez przerzutów do wątroby i $\leq 5 \times \text{GGN}$ u pacjentów z przerzutami do wątroby,
 - stężenie bilirubiny $\leq 2 \times \text{GGN}$ (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż $3,0 \text{ mg/dl}$).

2. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie – w przypadku dobrej tolerancji i uzyskania obiektywnych korzyści – może trwać 10 tygodni (zastosowanie leku w tygodniach 1., 4., 7. i 10.). W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji lub cech progresji choroby według kryteriów immunologicznej odpowiedzi leczenie powinno być odroczone lub przerywane.

Kryteria immunologicznej odpowiedzi:

- irCR – całkowite ustąpienie wszystkich zmian (mierzalnych i niemierzalnych oraz brak nowych zmian) potwierdzone przez powtórna oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji;
- irPR – zmniejszenie się zaawansowania nowotworu $\geq 50\%$ względem stanu wyjściowego potwierdzone kolejną oceną

- innym przeciwciałem monoklonalnym;
- inhibitorem kinazy BRAF;
- inhibitorem kinazy MEK.

- diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach) – po 12 tygodniach leczenia;
- pomiar masy ciała;
- pełne badanie przedmiotowe;
- ocena sprawności w skali ECOG;
- badania laboratoryjne:
 - badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek,
 - parametry biochemiczne surowicy: albuminy, fosfataza alkaliczna, amylaza, aminotransferazy (ALT/AST), bilirubina (związana i całkowita), wapń, kreatynina, mocznik, kwas moczowy, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), białko całkowite, elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu), TSH i wolna T4,
 - badanie ogólne moczu;
- ocena zdarzeń niepożądanych.

Wyniki wszystkich badań (biochemicznych i hematologicznych), muszą być dostępne i przeanalizowane przed każdym podaniem leku. Zaleca się, aby wszystkie próbki do badań laboratoryjnych w fazie indukcji były pobrane w okresie do 7 dni przed podaniem dawki ipilimumabu.

3. Monitorowanie programu:

- gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej

<p>wykonana przynajmniej 4 tygodnie po pierwszej dokumentacji;</p> <ul style="list-style-type: none">- irSD – nieobecność kryteriów irCR lub irPR oraz nieobecność irPD;- irPD – zwiększenie zaawansowania guza o $\geq 25\%$ względem minimalnego zarejestrowanego stopnia zaawansowania potwierdzone powtórnią oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji. <p>Czasowe przerwanie (zawieszenie) leczenia może mieć miejsce w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub znaczącego pogorszenia stanu sprawności pacjenta.</p> <p>W razie wystąpienia przynajmniej jednego z następujących zdarzeń niepożądanych konieczne może być wstrzymanie dawki ipilimumabu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 2 niezwiązane ze skórą (włącznie z irAE), z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego w stopniu ≥ 3;3) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3 dotyczące skóry, niezależnie od związku przyczynowego. <p>Należy wznowić leczenie ipilimumabem, jeżeli nasilenie zdarzeń niepożądanych zmniejszy się do stopnia ≤ 1 a następnie powrócić do dawkowania do chwili podania wszystkich 4 dawek lub do 16 tygodni po pierwszej dawce, cokolwiek nastąpi wcześniej.</p> <p>Następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wymagają trwałego przerwania leczenia ipilimumabem:</p>		<p>przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <ol style="list-style-type: none">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.
--	--	--

- 1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane w stopniu ≥ 3 niezwiązane ze skórą, z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;
- 2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego stopnia ≥ 4 z wyjątkiem AST, ALT lub bilirubiny całkowitej;
- 3) aktywność AST lub ALT >8 GGN;
- 4) stężenie bilirubiny całkowitej > 5 GGN;
- 5) dowolne inne zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 4 ;
- 6) jakiegokolwiek ból oka lub zmniejszenie ostrości widzenia stopnia ≥ 2 , które nie reaguje na leczenie miejscowe i nie ulega poprawie do stopnia ≤ 1 w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, bądź które wymaga leczenia ogólnoustrojowego.

3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres badania oraz przez 8 tygodni po jego zakończeniu;
- 2) kobiety w ciąży lub karmiące piersią;
- 3) kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego przy włączeniu do badania lub przed podaniem ipilimumabu;
- 4) chorzy przyjmujący jakiegokolwiek inne ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe (w tym – jakiegokolwiek leczenie eksperymentalne);
- 5) chorzy z autoimmunologicznymi chorobami – potwierdzoną chorobą zapalną jelit w wywiadzie (w tym – wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna), objawową chorobą układową w wywiadzie (np. reumatoidalne zapalenie stawów, postępująca twardzina uogólniona, toczeń rumieniowaty układowy, autoimmunologiczne zapalenie naczyń), zaburzenia neuropatyczne pochodzenia autoimmunologicznego (zespół Guillaina-Barrégo lub

<p>miastenia). Nie dotyczy przypadków występowania bielactwa nabytego;</p> <p>6) chorzy z potwierdzonym zakażeniem HIV, HBV lub HCV (niezależnie od skuteczności stosowanego leczenia przeciwwirusowego);</p> <p>7) chorzy z innym współistniejącym nowotworem złośliwym (wyjątek – odpowiednio leczony rak podstawnkomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak powierzchniowy pęcherza lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>);</p> <p>8) chorzy przyjmujący jakiegokolwiek nieonkologiczne szczepienia przeciwko chorobom zakaźnym w okresie 4 tygodni przed i 4 tygodni po każdej dawce ipilimumabu (wyjątek – amantadyna i flumadyna);</p> <p>9) chorzy ze stanami zagrażającymi życiu, które wymagają podawania dużych dawek leków immunosupresyjnych oraz długotrwałego stosowania kortykosteroidów</p> <p>10) chorzy na czerniaka gałki ocznej.</p>		
<p>Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem</p>		
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV;</p> <p>2) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</p> <p>3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Niwolumab lub pembrolizumab nie może być stosowany łącznie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) innym przeciwciałem monoklonalnym; b) inhibitorem kinazy BRAF; c) inhibitorem kinazy MEK. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka; 2) diagnostyka obrazowa umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej lub skórze); 3) pomiar masy ciała; 4) pełne badanie przedmiotowe; 5) ocena sprawności w skali ECOG; 6) ocena obecności mutacji BRAF V600; 7) test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym; 8) elektrokardiogram (EKG);

- 4) brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1;
- 5) rozpoczęcie leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;
- 6) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;
- 7) wiek ≥ 18 lat;
- 8) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;
- 9) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:
 - a) liczba leukocytów $\geq 2000/\mu\text{L}$,
 - b) liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{L}$,
 - c) liczba płytek $\geq 75\ 000/\mu\text{L}$,
 - d) stężenie hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dL}$ lub $\geq 5,6\ \text{mmol/L}$
 - e) stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5\ \text{x GGN}$
 - f) aktywność AST/ALT $\leq 2,5\ \text{x GGN}$ stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5\ \text{x GGN}$ lub bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5\ \text{x GGN}$ u pacjentów z poziomem bilirubiny całkowitej $> 1,5\ \text{GGN}$
- 10) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 11) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.

- 9) badania laboratoryjne:
 - a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek,
 - b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bepośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej $> 1,5\ \text{GGN}$), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,
 - c) badanie ogólne moczu.

2. Antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki niwolumabu lub pembrolizumabu.

3. Monitorowanie leczenia:

- 1) diagnostyka obrazowa umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej lub skórze)
 - a) dla niwolumabu - po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji;
 - b) dla pembrolizumabu - przed upływem 12 tygodnia leczenia, następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji;
- 2) badania laboratoryjne dla pembrolizumabu co 6 – 12 tygodni:
 - a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek,
 - b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina

3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) progresja choroby;
- 2) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;
- 3) wystąpienie epizodu ciężkiej toksyczności niezwiązanej z lekiem;
- 4) brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosterydów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub dawki równoważnej w ciągu 12 tygodni;
- 5) istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza lub pacjenta;
- 6) objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki pembrolizumabu lub niwolumabu;
- 7) wystąpienie toksyczności zagrażającej życiu (w stopniu 4) z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych suplementacją hormonalną;
- 8) wystąpienie toksyczności pochodzenia immunologicznego takich jak:
 - a) zapalenie płuc stopnia 3 lub 4 lub nawracające stopnia 2,
 - b) zapalenie jelita grubego stopnia 4,
 - c) zapalenie nerek stopnia 3 lub 4 ze stężeniami kreatyniny 3 razy powyżej GGN,
 - d) zapalenie wątroby stopnia 3 lub 4 związane ze:
 - i. wzrostem ALT lub AST 5 razy powyżej GGN lub stężenia bilirubiny całkowitej 3 razy powyżej GGN,
 - ii. u pacjentów z przerzutami do wątroby , którzy rozpoczynają leczenie z umiarkowanym wzrostem (stopień 2) AST lub ALT jeżeli AST lub ALT rośnie 50% powyżej w stosunku do wartości wyjściowych i trwa 1 tydzień lub dłużej;
- 9) wystąpienie po raz drugi epizodu toksyczności stopnia 3 lub 4;

- całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej $> 1,5$ GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,
- c) badanie ogólne moczu..
- 3) badania laboratoryjne dla niwolumabu co 4-12 tygodni:
 - a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek,
 - b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej $> 1,5$ GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,
 - c) badanie ogólne moczu..
 - 4) Ocena działań niepożądanych.

4. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej,

<p>10) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 4 miesiące po jego zakończeniu;</p> <p>11) kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</p>		<p>zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	---

LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych</p> <p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) w wieku 18 lat i powyżej, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub większej odpowiedzi molekularnej po leczeniu konsolidującym remisję, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu lub 2) uzyskano remisję całkowitą lub odpowiedź molekularną w wyniku leczenia obejmującego stosowanie dazatynibu i prowadzone jest leczenie podtrzymujące lub 3) wystąpiła hematologiczna remisja całkowita i w badaniu molekularnym lub immunofenotypowym stwierdzono nawrót lub narastanie minimalnej choroby resztkowej, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu lub 4) wykonano przeszczepienie komórek krwiotwórczych, 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dazatynib należy podawać w dawce 140 mg na dobę doustnie, do indywidualnej decyzji pozostawia się możliwość modyfikowania dawkowania leku w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) elektrolity: Na, K; 3) AspAT, AlAT,; 4) bilirubina; 5) kreatynina; 6) kwas moczowy; 7) badanie cytologiczne szpiku; 8) badanie molekularne PCR metodą jakościową lub ilościową na obecność BCR-ABL we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne; 9) USG jamy brzusznej; 10) EKG. <p>1.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, następnie co 4 tygodnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi; 2) elektrolity: Na, K; 3) AspAT, AlAT,; 4) bilirubina; 5) kreatynina; 6) kwas moczowy.

<p>i przed przeszczepieniem nie uzyskano całkowitej odpowiedzi molekularnej lub</p> <p>5) wystąpiła wznowa hematologiczna choroby, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu lub</p> <p>6) wystąpiły objawy nietolerancji imatynibu w trakcie wcześniejszej terapii w stopniu uniemożliwiającym dalsze jego stosowanie lub</p> <p>7) stwierdzono pierwotne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN).</p> <p>Do programu włączani są również pacjenci ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+), którzy uprzednio byli leczeni dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej oraz nowo zdiagnozowani pacjenci, którzy rozpoczęli terapię w okresie od 1 stycznia 2015 r. do 31 marca 2015 r. i rozpoczynając leczenie spełniali kryteria kwalifikacji do programu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>1) u chorych niepoddanych transplantacji komórek krwiotwórczych leczenie dazatynibem należy kontynuować do czasu progresji choroby;</p> <p>2) u chorych poddanych transplantacji komórek krwiotwórczych leczenie dazatynibem należy kontynuować do czasu uzyskania całkowitej odpowiedzi molekularnej, a następnie rozważyć kontynuowanie leczenia przez kolejne dwa lata lub do czasu progresji choroby.</p>		<p>Co 4 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące leczenia, następnie co 8-12 tygodni:</p> <ol style="list-style-type: none">1) badanie cytologiczne szpiku;2) badanie molekularne PCR metodą ilościową na obecność BCR-ABL we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne.
--	--	--

<p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) wystąpienie objawów nietolerancji dazatynibu;2) progresja choroby w trakcie leczenia dazatynibem. <p>2. Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia u dorosłych</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia:</p> <p>Do leczenia kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu <i>BCR-ABL</i> i/lub chromosomu Philadelphia, u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Świadczeniobiorcy, u których nie uzyskano remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję. Brak remisji hematologicznej jest definiowany jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków:<ol style="list-style-type: none">a) odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$,b) obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,c) obecność pozaszpikowych ognisk choroby.2) Świadczeniobiorcy ze wznową hematologiczną choroby. Wznowa hematologiczna definiowana jest jako wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:<ol style="list-style-type: none">a) odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$,b) obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,c) obecność pozaszpikowych ognisk choroby, po okresie remisji tj. stanu, w którym żaden z	<p>2. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie i podawanie leku należy prowadzić zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>2. Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia u dorosłych</p> <p>2.1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Odsetek limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku i/albo we krwi, oceniany badaniem immunofenotypowym metodą cytometrii przepływowej2) Potwierdzenie obecności komórek białaczkowych w materiale tkankowym innym niż szpik lub krew, w badaniu histopatologicznym i/lub cytomorfologicznym i/lub immunofenotypowym jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi3) Potwierdzenie pozaszpikowych ognisk choroby w badaniach obrazowych, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi4) Wykluczenie zajęcia OUN na podstawie badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego lub badań obrazowych OUN <p>2.2. Monitorowanie leczenia blinatumomabem</p> <p>Leczenie będzie prowadzone w warunkach szpitalnych.</p> <p>Po pierwszym i drugim cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Morfologia krwi2) Odsetek limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku i/albo we krwi oceniany badaniem immunofenotypowym metodą cytometrii przepływowej
--	---	---

powyższych warunków nie był spełniony,

- 3) Świadczeniobiorcy zakwalifikowani wcześniej do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączeni czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7, ale nie dłuższa niż 14 dni). W przypadku tych pacjentów badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.

Do programu są kwalifikowani wyłącznie chorzy bez cech zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i u których nie ma przeciwwskazań do wykonania allogeniczej transplantacji komórek krwiotwórczych w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu blinatumomabem.

2.2 Określenie czasu leczenia w programie

- 1) U chorych można zastosować maksymalnie dwa cykle leczenia
- 2) W momencie kwalifikacji do leczenia blinatumomabem, o ile nie było to wykonane wcześniej, należy zlecić badania zmierzające do identyfikacji potencjalnego dawcy komórek krwiotwórczych (zgodnego w zakresie HLA rodzeństwa, dawcy niespokrewnionego lub dawcy haploidentycznego). Celem jest wykonanie allogeniczej transplantacji komórek krwiotwórczych po jednym lub dwóch cyklach leczenia blinatumomabem u chorych, którzy uzyskają całkowitą remisję hematologiczną.

Całkowita remisja hematologiczna jest definiowana jako spełnienie wszystkich poniższych warunków:

- a) odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%,
- b) brak komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,

- 3) Ocena obecności komórek białaczkowych w materiale tkankowym innym niż szpik lub krew, w badaniu histopatologicznym i/lub cytomorfologicznym i/lub immunofenotypowym, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi
- 4) Ocena pozaszpikowych ognisk choroby w badaniach obrazowych, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi

c) brak pozaszpikowych ognisk choroby.
(UWAGA: przy definiowaniu całkowitej remisji w programie nie bierze się pod uwagę normalizacji parametrów morfologii krwi, nie wpływa to bowiem na kwalifikację chorego do allogeniczej transplantacji komórek krwiotwórczych)
Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

2.3 Kryteria wyłączenia z programu

- 1) Wystąpienie objawów nietolerancji blinatumomabu, wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 7 dni;
- 2) Brak remisji hematologicznej po pierwszym cyklu leczenia blinatumomabem.

Brak remisji hematologicznej jest definiowany jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków:

- a) odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$,
 - b) obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,
 - c) obecność pozaszpikowych ognisk choroby.
- 3) Karmienie piersią.

3. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

LECZENIE BEKSAROTENEM ZIARNINIAKA GRZYBIASTEGO LUB ZESPOŁU SÉZARY'EGO

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA SUBSTANCJI CZYNNYCH W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria włączenia do programu:</p> <p>1) Do leczenia beksaroteniem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) wiek \geq 18 lat, b) prawidłowa funkcja wątroby, nerek i szpiku kostnego, c) potwierdzona diagnoza zespołu Sézary'ego (w oparciu o wynik cytometrii) lub ziarniniaka grzybiastego (w oparciu o wynik badania PCR albo badania wycinka skóry), d) stadium zaawansowania choroby określone jako 1 B lub powyżej, według stopnia zaawansowania TNMB (klasyfikacja ISCL i EORTC) oraz jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> a) progresja choroby w trakcie leczenia metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN) prowadzonego przez minimum 3 miesiące, potwierdzona w trakcie co najmniej dwóch kolejnych wizyt lekarskich lub b) nieakceptowalna (w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji WHO) oraz nawracająca pomimo modyfikacji dawkowania toksyczność terapii metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN) w pierwszej linii, lub c) nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem systemowym. <p>2) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń (stosowanie skutecznych niehormonalnych środków</p>	<p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) Leczenie powinno być prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 2) W ramach programu dopuszczalne jest rozpoczęcie terapii od dawki 150 mg/m²p.c./dobę, podawanej przez okres 14 dni, po których należy zwiększyć dawkę do 300 mg/m²p.c./dobę. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) płytki krwi; 3) stężenie kreatyniny; 4) poziom glukozy we krwi; 5) transaminazy (AspAT, AlAT); 6) stężenie bilirubiny całkowitej; 7) poziom albumin; 8) stężenie TSH oraz fT4; 9) lipidogram (triglicerydy, cholesterol całkowity, frakcja HDL i LDL); 10) RTG płuc z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 11) EKG z opisem; 12) USG jamy brzusznej; 13) określenie TNMB i mSWAT; 14) wykluczenie ciąży - w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) Badania przeprowadzane 2 razy w ciągu pierwszych 30 dni terapii oraz 1 raz w każdym

antykonceptyjnych) przez okres leczenia i do 24 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki beksarotenu.

2. Określenie czasu leczenia w programie.

Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.

3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze;
- 2) wystąpienie objawów toksyczności w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji WHO w przypadku, gdy nie dochodzi do poprawy stanu zdrowia lub gdy objawy toksyczne nie ustępują mimo modyfikacji dawkowania albo po odstawieniu leku;
- 3) progresja choroby w trakcie leczenia, przy czym w celu potwierdzenia progresji wymagany jest okres dwumiesięcznej obserwacji;
- 4) pojawienie się schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do kontynuacji leczenia;
- 5) ciąża, okres karmienia piersią.

4. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej

- 1) Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 3) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do

kolejnym miesiącu terapii (przy wydawaniu leku):

- a) morfologia krwi,
 - b) płytki krwi,
 - c) stężenie kreatyniny,
 - d) poziom glukozy we krwi,
 - e) transaminazy (AspAT, AlAT),
 - f) stężenie bilirubiny całkowitej,
 - g) poziom albumin,
 - h) stężenie TSH oraz fT4,
 - i) lipidogram (triglicerydy, cholesterol całkowity, frakcja HDL i LDL),
 - j) wykonanie badań kontrolnych obrazowych - w zależności od potrzeb klinicznych.
- 2) Raz na dwa miesiące należy wypełnić skalę mSWAT.

Monitorowanie leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 4. pkt. 1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.

3. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-

<p>programu.</p> <p>4) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.</p>		<p>rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p> <p>4) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 4. pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>
--	--	--

LECZENIE CZERNIAKA SKOJARZONĄ TERAPIĄ DABRAFENIBEM I TRAMETYNIBEM

ZAKRES SWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

SWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień IIIC) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka;</p> <p>2) potwierdzenie mutacji <i>BRAF V600</i> w komórkach nowotworowych za pomocą zvalidowanego testu;</p> <p>3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST;</p> <p>4) wiek ≥ 18 lat;</p> <p>5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>6) jeżeli rozpoznano świeże przerzuty do OUN warunkiem włączenia do programu jest ich bezobjawowość. U chorych wcześniej leczonych z powodu zajęcia OUN, brak objawów spowodowanych przerzutami do OUN oraz przerzuty do OUN stabilne przez ≥ 1 miesiąc po leczeniu chirurgicznym lub po radioterapii stereotaktycznej;</p> <p>7) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG < 500 ms;</p> <p>8) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych dabrafenib i trametynib, a w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba białych krwinek $\geq 2000/\mu\text{l}$; - liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1500/\mu\text{l}$; - liczba płytek $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$; - stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (możliwe przetoczenie KKCz); 	<p>1. Dabrafenib i trametynib</p> <p>Dawkowanie prowadzone jest zgodnie z Charakterystykami odpowiednich Produktów Leczniczych.</p> <p>Kryteria i sposób modyfikacji dawkowania obu leków są określone w Charakterystykach Produktów Leczniczych.</p> <p>W przypadku konieczności zakończenia terapii jednym z leków ze schematu z powodu reakcji niepożądanych można kontynuować terapię pozostałym lekiem ze schematu.</p> <p>Pacjenci włączeni do programu przed dniem 1.03.2017 mogą kontynuować monoterapię dabrafenibem aż do zakończenia leczenia.</p>	<p>1. Badania przed włączeniem leczenia</p> <p>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia;</p> <p>2) ocena obecności mutacji <i>BRAF V600</i>;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej</p> <p>5) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>9) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>10) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu);</p> <p>11) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>12) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>13) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej;</p> <p>14) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy;</p> <p>15) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu;</p> <p>16) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>17) ocena przedmiotowa całej skóry;</p>

- stężenie kreatyniny $< 1,5 \times \text{GGN}$ (górną granicą normy);
 - aktywność AST/ALT $< 2,5 \times \text{GGN}$ u pacjentów bez przerzutów do wątroby i $< 5 \times \text{GGN}$ u pacjentów z przerzutami do wątroby
 - stężenie bilirubiny $< 1,5 \times \text{GGN}$ (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl);
- 9) brak przeciwwskazań do stosowania leków określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych dabrafenib i trametynib;
- 10) brak współistniejących schorzeń uniemożliwiających leczenie;
- 11) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii;
- 12) wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry;
- 13) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) Kliniczna lub potwierdzona obrazowo progresja choroby ;
- 2) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);
- 3) utrzymująca się/ nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry;
- 4) nadwrażliwość na leki lub na substancje pomocnicze;

- 18) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych;
- 19) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku).
- 20) Badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka.

2. Monitorowanie leczenia

- 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 8-10 tygodni;
- 2) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu u chorych ze stwierdzonymi wyjściowo przerzutami do OUN co 8-10 tygodni;
- 3) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, dokumentacja fotograficzna zmian na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;
- 4) przed rozpoczęciem leczenia łącznie dabrafenibem i trametynibem, a następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych – konsultacja dermatologiczna);
- 5) przed rozpoczęciem leczenia łącznie dabrafenibem i trametynibem, po jednym miesiącu leczenia, a także po zmodyfikowaniu dawek u wszystkich pacjentów należy wykonać elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczyć stężenie we krwi elektrolitów (sód, potas, wapń, magnez). Dalsze monitorowanie jest zalecane w szczególności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, co miesiąc w okresie

<p>5) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta;</p> <p>7) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na leczenie</p>	<p>pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie, co 3 miesiące lub częściej, odpowiednio do wskazań klinicznych.;</p> <p>6) badania morfologii i biochemii krwi (morfologia z rozmazem, stężenie we krwi glukozy, dehydrogenazy mleczanowej, amylazy, fosfatazy zasadowej, kreatyniny, mocznika, bilirubiny, AST, ALT) co 8-10 tygodni;</p> <p>7) pomiar temperatury ciała pacjenta podczas każdej wizyty i wywiad od pacjenta w kierunku występowania gorączek;</p> <p>8) badanie okulistyczne, w tym dna oka, jedynie w przypadku występowania klinicznych wskazań;</p> <p>9) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (co 8-10 tygodni).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo- rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--

LECZENIE OPORNÝCH I NAWROTOWYCH POSTACI CHŁONIAKÓW CD30+

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+ (HL) lub układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek CD30+ (sALCL) przy wykorzystaniu substancji czynnej brentuksymab vedotin</p> <p>1.1 Kryteria kwalifikacji Do leczenia brentuksymabem w ramach programu kwalifikują się pacjenci z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem Hodgkina spełniający poniższe kryteria łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Nawrotowy lub oporny na leczenie HL <ol style="list-style-type: none"> a) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>, ASCT) lub b) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia; 2) Potwierdzona histologicznie obecność antygenu CD30; 3) Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 4) Nieobecność przeciwskażeń do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej. <p>Do leczenia brentuksymabem w ramach programu kwalifikują</p>	<p>Zalecana dawka u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej wynosi 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.</p> <p>Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.</p> <p>Zalecana dawka u pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia wynosi 1,2 mg/kg m.c. (max. 120 mg) co 7 lub 14 dni.</p> <p>Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu.</p> <p>Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu powinni otrzymać maksymalnie do szesnastu cykli leczenia (w ciągu około roku).</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia brentuksymabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie podmiotowe i przedmiotowe; 2) Morfologia krwi z rozmazem; 3) Poziom aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); 4) Stężenie kreatyniny; 5) Stężenie glukozy; 6) Udokumentowanie obecności antygenu CD30 w tkance chłoniaka badaniem immunohistochemicznym; 7) Badanie obrazowe: tomografia komputerowa (TK) lub tomografia emisyjna pozytonowa (PET/TK) dokumentująca zmiany: szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy mniejszej. <p>2. Badania wykonywane przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie podmiotowe i przedmiotowe; 2) Morfologia krwi z rozmazem; 3) Stężenie kreatyniny; 4) Poziom aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); 5) Stężenie glukozy. <p>3. Badanie obrazowe wykonywane po drugim i ósmym cyklu leczenia lub w razie klinicznego podejrzenia progresji choroby wymagającego potwierdzenia takimi badaniami:</p>

się pacjenci z potwierdzonym histologicznie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek spełniający poniższe kryteria łącznie:

- 1) Nawrotowy lub oporny na leczenie sALCL;
- 2) Potwierdzona histologicznie obecność antygenu CD30;
- 3) Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubrod-
WHO lub ECOG;
- 4) Nieobecność przeciwskażeń do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej.

1.2 Określenie czasu leczenia w programie

Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów zakończenia udziału w programie.

1.3. Kryteria wyłączenia z udziału w programie dla HL lub sALCL:

- 1) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na brentuksymab vedotin lub którykolwiek ze składników preparatu;
- 2) Toksyczność według WHO powyżej 3;
- 3) Progresja choroby podczas leczenia (wg kryteriów zawartych w kol. 3 ust. 4), nie wcześniej niż po dwóch cyklach leczenia;
- 4) Brak częściowej odpowiedzi po ośmiu cyklach leczenia;
- 5) Podanie szesnastu cykli leczenia;
- 6) Cięża.

TK lub PET/TK zmian opisywanych w badaniu kwalifikującym do programu

4. Kryteria odpowiedzi na leczenie:

Ocena odpowiedzi na leczenie będzie się odbywała na podstawie:

- 1) Badanie podmiotowe i przedmiotowe;
- 2) Badanie obrazowe – TK lub PET/TK.

4.1. Kryteria odpowiedzi na leczenie (na podstawie *Bruce D. Cheson et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J Clin Oncol 2007. 25:579-586.*):

- 1) Całkowita odpowiedź: ustąpienie objawów choroby oraz całkowita regresja zmian chorobowych w badaniu obrazowym lub negatywny wynik badania FDG-PET;
- 2) Częściowa odpowiedź: redukcja wymiarów zmian chorobowych o $\geq 50\%$ w badaniu obrazowym;
- 3) Stabilizacja choroby: zmiany wymiarów zmian o $< 50\%$;
- 4) Progresja choroby: wzrost wymiarów zmian $\geq 50\%$ lub wystąpienie nowych zmian.

5. Monitorowanie programu

- 1) Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych;
- 2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.
- 3) Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ OBINUTUZUMABEM

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową CD20+ spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; 3) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny; 4) parametry: <ol style="list-style-type: none"> a) CrCl (Creatine Clearance): >30ml/min oraz < 70 ml/min lub b) liczba punktów wg skali CIRS > 6; 5) stan sprawności według WHO: 1; 6) obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (he National Cancer Institute-Working Group (WCLL)); 7) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych. <p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p>	<p>Dawkowanie obinutuzumabu:</p> <p>1) Cykl 1. Zalecaną dawkę obinutuzumabu - 1000 mg - podaje się w 1.-2. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Do infuzji w 1.-2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p>2) Cykl 2 - 6 Zalecaną dawkę obinutuzumabu -1000 mg podaje się w 1. dniu cyklu.</p> <p>Obinutuzumab stosowany jest w skojarzeniu z chlorambucylem.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1 Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonane wcześniej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie na obecność antygenu CD20; 2) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 3) ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita); 4) ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta; 5) ocena nasilenia objawów chorób towarzyszących wg skali CIRS. <p>1.2 Badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb;</p> <p>1.3 Test ciążyowy</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>Przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi ze wzrostem odsetkowym; 2) stężenie kreatyniny; 3) stężenie kwasu moczowego; 4) aktywność AST, ALT; 5) stężenie bilirubiny całkowitej.

- 1) aktywność AST lub ALT przekraczająca ponad 5 razy wartość górnej granicy normy;
- 2) stężenie bilirubiny przekraczające 3 razy wartość górnej granicy normy;
- 3) niewydolność co najmniej jednego narządu/układu ocenioną na 4 wg klasyfikacji CIRRS, z wyjątkiem zaburzeń oczu, uszu, nosa, gardła i krtani.

3. Określenie czasu leczenia w programie:

Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.

Maksymalny czas leczenia wynosi 6 cykli.

4. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na obinutuzumab lub którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) obecność objawów ciężkiego zakażenia;
- 4) ciąża;
- 5) rezygnacja pacjenta;

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z kryteriami zaproponowanymi w Zaleceniach postępowania diagnostycznego i terapeutycznego wg Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), lub Grupy Leczenia Białaczek u Osób Dorosłych Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT PALG).

3. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: Informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE PODTRZYMUJĄCE OLAPARYBEM CHORYCH NA NAWROTOWEGO PLATYNOWRAŻLIWEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; 2) obecność mutacji w genie BRCA1 i/lub w BRCA2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej); 3) chore platynowrażliwe (nawrót w okresie > 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny); 4) chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę); 5) obiektywna odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST); 6) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG; 7) wiek powyżej 18 roku życia; 8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem; 	<p>Leczenie olaparybem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka olaparybu wynosi 400 mg (osiem kapsulek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg.</p> <p>Chore powinny rozpocząć leczenie olaparybem nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania</u></p> <p>Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia olaparybem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny zastosowanym w fazie nawrotu (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST): <ol style="list-style-type: none"> a) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie w surowicy stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny; b) bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); 5) test ciążowy (u kobiet w okresie prokreacyjnym, u których nie wykonano radykalnego wycięcia narządu rodowego); 6) oznaczenie stężenia CA125; 7) inne badania w razie wskazań klinicznych.

<p>a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;</p> <p>b) liczba leukocytów większa lub równa $3,0 \times 10^9/l$;</p> <p>c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1,5 \times 10^9/l$;</p> <p>d) liczba płytek krwi większa lub równa $100 \times 10^9/l$;</p> <p>9) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <p>a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta);</p> <p>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby);</p> <p>c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>10) wykluczenie ciąży.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.1. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej (wg RECIST).</p> <p>1.2. Kryteria wyłączenia z programu:</p>	<p>Zalecana dawka zredukowana wynosi 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).</p> <p>W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, można rozważyć jej zmniejszenie do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Olaparyb jest przeznaczony do podawania doustnego.</p> <p>Olaparyb należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po posiłku i powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej dwie godziny od przyjęcia leku.</p> <p>Modyfikacje dawkowania oraz rytmu podawania leków zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia olaparybem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia w surowicy: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny; b) bilirubiny; 3) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); 4) inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się co 1 miesiąc.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia olaparybem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) oznaczenie stężenia CA125; 3) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w trakcie leczenia olaparybem, nie rzadziej niż co 3 miesiące; 2) przy wzroście stężenia CA125 - stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach - przekraczającym 2-krotną wartość
---	--	---

<ol style="list-style-type: none">1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL;2) progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST);3) długotrwałe działania niepożądane w stopniu ≥ 3 według klasyfikacji NCI CTC;4) karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.		<p>nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy;</p> <p>3) w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badanie stężenia CA125 wykonuje się nie rzadziej niż co 1 miesiąc.</p> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	--

LECZENIE MIELOFIBROZY PIERWOTNEJ ORAZ MIELOFIBROZY WTÓRNEJ W PRZEBIEGU CZERWIENICY PRAWDZIWEJ I NADPŁYTKOWOŚCI SAMOISTNEJ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczenie powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym zarówno jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1 Rozpoznanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) pierwotnej mielofibrozy (PMF) lub b) mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-PV MF), lub c) mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (Post-ET MF) <p>– zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2008 oraz IWGMRT (do rozpoznania wymagany jest wynik badania morfologii krwi obwodowej z rozmazem ocenionym mikroskopowo oraz wynik trepanobiopsji szpiku);</p> <p>1.2 Pacjenci z grupy ryzyka:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) pośredniego – 2 lub b) wysokiego <p>– wg IPSS (ang. International Prognostic Scoring System);</p>	<p>1. Dawkowanie ruksolitynibu:</p> <p>Dawkowanie leku odbywa się zgodnie z zasadami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem</p> <p>1.1 badanie podmiotowe i przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) oceny wielkości śledziony, b) masy ciała, c) objawów ogólnych ocenianych przy użyciu formularza MPN-SAF TSS: <ul style="list-style-type: none"> — poty nocne (≥ 4 pkt), — utrata masy ciała ($>10\%$ w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥ 4 pkt), — gorączka o nieznannej etiologii ($>37,5^{\circ}\text{C}$) (≥ 4 pkt), — bóle kostne (≥ 4 pkt), — świąd (≥ 4 pkt), — zmęczenie (≥ 4 pkt); <p>1.2 morfologia krwi z rozmazem ocenionym mikroskopowo;</p> <p>1.3 aktywność transaminaz wątrobowych;</p> <p>1.4 stężenie bilirubiny;</p> <p>1.5 stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>1.6 trepanobiopsja szpiku, jeżeli nie była wykonana w okresie 6 miesięcy przed kwalifikacją;</p>

1.3 Splenomegalia (powiększenie śledziony ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego) w badaniu palpacyjnym oraz w badaniu ultrasonograficznym;

1.4 Pacjenci z liczbą płytek krwi > 50 tysięcy/ μl ;

1.5 Wystąpienie co najmniej 2 z 6 poniżej wymienionych objawów ogólnych ocenianych w skali MPN-SAF TSS:

- a) poty nocne (≥ 4 pkt),
- b) utrata masy ciała ($>10\%$ w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥ 4 pkt),
- c) gorączka o nieznannej etiologii ($>37,5^\circ\text{C}$) (≥ 4 pkt),
- d) bóle kostne (≥ 4 pkt),
- e) świąd (≥ 4 pkt),
- f) zmęczenie (≥ 4 pkt);

1.6 Wiek: 18 lat i więcej;

1.7 Stan sprawności:

- a) od 0 do 2, oceniany wg Eastern Cooperative Oncology Group lub
- b) od 1- 2 wg WHO

– w momencie włączenia do programu;

1.8 Brak wcześniejszej splenektomii;

1.9 Pacjenci bez współistniejących ciężkich chorób systemowych w zakresie układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby – upośledzających istotnie stan ogólny pacjenta oraz ciężkich zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych;

1.10 Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:

- a) wyniki badań czynności wątroby:
 - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),
 - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 2,5-krotnie górnej granicy normy,
- b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.7 USG jamy brzusznej z oceną wymiarów śledziony.

2. Monitorowanie leczenia ruksolitynibem:

2.1. badanie podmiotowe i przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem:

- a) oceny wielkości śledziony,
- b) masy ciała,
- c) objawów ogólnych ocenianych przy użyciu formularza MPN-SAF TSS:
 - poty nocne (≥ 4 pkt),
 - utrata masy ciała ($>10\%$ w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥ 4 pkt),
 - gorączka o nieznannej etiologii ($>37,5^\circ\text{C}$) (≥ 4 pkt),
 - bóle kostne (≥ 4 pkt),
 - świąd (≥ 4 pkt),
 - zmęczenie (≥ 4 pkt);

2.2. morfologia krwi;

2.3. aktywność transaminaz wątrobowych;

2.4. stężenie bilirubiny;

2.5. stężenie kreatyniny w surowicy;

2.6. USG jamy brzusznej z oceną wymiarów śledziony.

Częstość wykonywania badań:

- 1) morfologia krwi i parametry biochemiczne:
 - a) co 2-4 tygodnie – do czasu ustabilizowania dawki ruksolitynibu, a następnie w zależności od wskazań klinicznych oraz zgodnie z zasadami określonymi w ChPL;
 - b) co 1-2 tygodnie przez 6 tygodni lub do czasu ustabilizowania funkcji wątroby – u pacjentów z niewydolnością wątroby;
- 2) wszystkie badania kontrolne:

2. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu (+ dodatkowe 28 dni na odstawienie leku), zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu

3.1 Brak lub utrata odpowiedzi po leczeniu rozumiane jako:

- a) brak jakiegokolwiek zmniejszenia w badaniu przedmiotowym powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona – po 3 miesiącach leczenia,
- b) brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej w momencie kwalifikacji śledziona, o co najmniej 25 % długości jej wyjściowego powiększenia (powyżej normy w danym ośrodku) – po 6 miesiącach leczenia lub
- c) pojawienie się nowych lub nasilenie wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą, wymienionych w kryteriach kwalifikacji do programu, ocenianych w skali MPN-SAF TSS – po:
 - 3 miesiącach leczenia lub
 - 6 miesiącach leczenia, lub
 - każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia;

3.2 Nieakceptowalna toksyczność, nieustępująca pomimo redukcji dawki leku i przerw w leczeniu według zasad określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;

3.3 Transformacja w ostrą białaczkę;

3.4 Utrata uzyskanej odpowiedzi na terapię po każdych 6 miesiącach leczenia.

- a) po 3 miesiącach leczenia, następnie
- b) po 6 miesiącach leczenia, następnie
- c) nie rzadziej niż po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do programu: Do leczenia w pierwszej linii nanocząsteczkowym kompleksem paklitakselu z albuminą w skojarzeniu z gemcytabiną do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający wszystkie niżej wymienione kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie przerzutowego gruczolaka trzustki w stadium uogólnienia, potwierdzone histologicznie lub cytologicznie (leczenie nie dotyczy chorych z rozpoznaniem nowotworu wysp trzustkowych); 2) stopień sprawności według skali Karnofsky'ego – 70 lub więcej; 3) wiek 18 lat lub powyżej; 4) wcześniejsze niestosowanie chemioterapii o paliatywnym założeniu (leczenie w sytuacji uogólnienia choroby); 5) brak możliwości zastosowania chemioterapii według schematu FOLFIRINOX; 6) obecność zmian nowotworowych możliwych do zmierzenia; 7) prawidłowe wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe górnej granicy wartości prawidłowych, 	<p>1. Dawkowanie: Lek zawierający nanocząsteczkowy kompleks paklitakselu z albuminą jest stosowany w skojarzeniu z gemcytabiną. Dawkowanie nanocząsteczkowego kompleksu paklitakselu z albuminą oraz gemcytabiny w leczeniu skojarzonym prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) TK brzucha i miednicy; 2) RTG klatki piersiowej; 3) TK innej lokalizacji, w zależności od umiejscowienia przerzutów; 4) morfologia krwi; 5) poziom AspAT i AlAT; 6) stężenie bilirubiny; 7) stężenie kreatyniny; 8) EKG. <p>Badania przy kwalifikacji winny być wykonywane w okresie nie dalszym niż 2 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w programie.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przed każdym podaniem leku w programie wykonuje się następujące badania: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi; b) poziom AspAT i AlAT; c) stężenie bilirubiny; d) stężenie kreatyniny; e) EKG <p>oraz dokonuje się oceny neurologicznej pacjenta;</p>

- b) stężenie kreatyniny mniejsze lub równe górnej granicy wartości prawidłowych;
- 8) wartość stężenia hemoglobiny – 10 g/dl lub większa.

Do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, leczeni *Paclitaxelum albuminatum* w ramach innego sposobu finansowania terapii do czasu zakontraktowania przedmiotowego programu przez oddziały NFZ.

2. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu:

Do programu nie mogą zostać zakwalifikowani pacjenci w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:

- 1) liczba neutrofilii mniejsza niż 1500 w mm³ lub liczba płytek krwi mniejsza niż 100 000 w mm³;
- 2) ciąża;
- 3) laktacja.

3. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie w programie trwa do czasu wystąpienia kryteriów zakończenia udziału w programie.

Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4. Kryteria zakończenia udziału w programie:

Z programu wyłączani są pacjenci w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:

- 2) co 2 cykle leczenia wykonuje się:
 - a) TK brzucha i miednicy lub MR jamy brzusznej;
 - b) RTG klatki piersiowej;
 - c) TK innej lokalizacji, w zależności od potrzeby klinicznej tj. umiejscowienia zmian przerzutowych;
 - d) w szczególnych, uzasadnionych klinicznie przypadkach, wykonuje się badanie PET/CT.

3. 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

<ol style="list-style-type: none">1) progresja zmian mierzalnych ustalona według kryteriów RECIST na podstawie wyników badań obrazowych;2) brak zadowalającej tolerancji leczenia (obecność niepożądanych działań w stopniach 3. lub 4.) ustalona na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych po zastosowaniu każdego cyklu leczenia;3) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.		
--	--	--

LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PODSTAWNOKOMÓRKOWEGO SKÓRY WISMODEGIBEM

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Chorych na Raka Podstawnokomórkowego Skóry, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1.1. Histologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry lub objawowego raka podstawnokomórkowego skóry z przerzutami odległymi u pacjentów, u których:</p> <p>1) Nowotwór jest w stadium nieoperacyjnym lub występują przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego, definiowane jako:</p> <p>a) nawrót BCC w tej samej lokalizacji po zabiegu chirurgicznym i niewielkie prawdopodobieństwo wyleczenia po kolejnej resekcji lub</p> <p>b) przewidywane ryzyko znaczącej niepełnosprawności/lub deformacji po ewentualnym zabiegu chirurgicznym lub</p> <p>c) inne przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego (np. usunięcie części struktur twarzoczaszki, np. nosa, ucha, powieki, gałki ocznej, bądź konieczność amputacji kończyny);</p>	<p>Dawkowanie wismodegibu zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub objawowego raka podstawnokomórkowego skóry z przerzutami; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) test ciążyowy z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym (wynik ważny 4 dni); 10) ocena rozległości zmian w badaniu przedmiotowym wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala); 11) badanie TK lub MR w przypadku wskazań klinicznych, dla oceny głębokości naciekania

<p>2) stwierdzono progresję po radioterapii lub u których występują przeciwwskazania do radioterapii;</p> <p>3) przerzuty odległe są histopatologicznie potwierdzone jako ogniska raka podstawnomórkowego – w przypadku pacjentów z podejrzeniem przerzutowego raka podstawnomórkowego,</p> <p>1.2. Stan sprawności 0-2 wg ECOG;</p> <p>1.3. Wykluczenie współistnienia innych nowotworów złośliwych tzn. stanu po leczeniu lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym (niezależnie od odpowiedzi na leczenie) albo niezyskanie całkowitej remisji po leczeniu o założeniu radykalnym;</p> <p>1.4. Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>1) wyniki badań czynności wątroby:</p> <p>a) stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (GGN) lub, w przypadku pacjentów z udokumentowanym zespołem Gilberta, nieprzekraczające trzykrotności GGN;</p> <p>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 3-krotnie GGN;</p> <p>2) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2,0 mg/dL;</p> <p>3) stężenie hemoglobiny powyżej 8,5 g/dl;</p> <p>4) liczba granulocytów co najmniej 1000/μl;</p> <p>5) liczba płytek krwi co najmniej 75 000/μl;</p> <p>1.5. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą spełniać wymogi antykoncepcji zawarte w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>1.6. Wiek \geq18 roku życia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</p> <p>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p>		<p>nowotworowego lub udokumentowania zmian przerzutowych;</p> <p>12) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe lub dokumentacja fotograficzna muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>7) test ciążowy z próbki krwi u kobiet w wieku rozrodczym (wynik ważny 4 dni);</p> <p>8) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się w czasie 6 pierwszych tygodni leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 8 tygodni - przed decyzją o kontynuowaniu leczenia.</p> <p>W przypadku kobiet w wieku rozrodczym przepisanie wismodegibu powinno być ograniczone do 28 dni terapii, kontynuacja leczenia jest możliwa wyłącznie po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego z próbki krwi.</p>
---	--	--

- 2) ciąża lub karmienie piersią;
- 3) nieprzestrzeganie zaleceń programu zapobiegania ciąży zawartego w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego przez kobiety w wieku rozrodczym i mężczyzn;
- 4) obecność innych przeciwwskazań do zastosowania wismodegibu zawartych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

3. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

4. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na wismodegib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) działania niepożądane uniemożliwiające dalsze leczenie z zastosowaniem wismodegibu;
- 4) rezygnacja pacjenta z dalszego leczenia.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia:

3.1. U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym skóry:

- 1) ocena kliniczna wraz z dokumentacją fotograficzną widocznych zmian (na zdjęciu widoczna skala) nie rzadziej niż co 8 tyg. oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby;
- 2) badania KT lub MR odpowiedniego obszaru w przypadku miejscowo zaawansowanego BCC ze zmianami mierzalnymi wg RECIST – nie rzadziej niż co 8 tygodni oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby;
- 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Dla oceny zmian skórnych stosuje się złożony punkt końcowy:

Progresję choroby stwierdza się w przypadku zwiększenia sumy najdłuższych wymiarów widocznych zmian o 20% lub pojawienia się nowej zmiany lub nowego owrzodzenia, które nie wykazuje cech gojenia do następnej wizyty kontrolnej. W przypadku zmian mierzalnych odpowiedź jest zdefiniowana według kryteriów RECIST 1.1.

		<p>3.2. U pacjentów z objawowym rakiem podstawnocomórkowym skóry z przerzutami:</p> <ol style="list-style-type: none">1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru - nie rzadziej niż co 8 tygodni oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie z programu nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. W przypadku zmian mierzalnych odpowiedź jest zdefiniowana według kryteriów RECIST 1.1;2) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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.
--	--	---

LECZENIE EWEROLIMUSEM CHORYCH NA STWARDNIENIE GUZOWATE Z NIEKWALIFIKUJĄCYMI SIĘ DO LECZENIA OPERACYJNEGO GUZAMI PODWYŚCIÓŁKOWYMI OLBRZYMIOKOMÓRKOWYMI (SEGA)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia ewerolimusem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1) Stwardnienie guzowate potwierdzone badaniem genetycznym (geny TSC1, TSC2) lub pewne rozpoznanie kliniczne stwardnienia guzowatego według zmodyfikowanych kryteriów diagnostycznych (Northrup H et al. <i>Pediatr Neurol.</i> 2013;49:243-54).</p> <p>Kryteria większe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. angiofibroma twarzy (≥ 3) lub płaskie włókniaki głowy; 2. atraumatyczne włókniaki okołopaznokciowe (≥ 2); 3. znamiona bezbarwne (≥ 3, o średnicy co najmniej 5 mm); 4. ogniska skóry szagrynowej; 5. mnogie hamartoma siatkówki; 6. guzki korowe mózgu (Cortical dysplasias / tubers lub migration lines); 7. guzki podwyściółkowe mózgu; 8. gwiazdzia podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie jest ustalane indywidualnie na podstawie obliczonej powierzchni ciała (pc.) za pomocą wzoru Dubois'a, gdzie masa (m) wyrażona jest w kilogramach i wzrost (l) w centymetrach:</p> $pc. = (m^{0,425} \times l^{0,725}) \times 0,007184$ <p>Zalecana dawka początkowa ewerolimusu w leczeniu pacjentów z SEGA wynosi 4,5 mg/m² pc. Aby osiągnąć pożądaną dawkę można połączyć różne dawki tabletek produktu leczniczego ewerolimus.</p> <p>Minimalne stężenie ewerolimusu we krwi pełnej należy oceniać po około 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Dawkę należy ustalić w taki sposób, aby osiągnąć minimalne stężenie 5 do 15 ng/ml. Dawkę można zwiększyć, aby osiągnąć większe stężenie minimalne w obrębie zakresu docelowego, aby osiągnąć maksymalną skuteczność w zależności od tolerancji.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie genetyczne – geny TSC1, TSC2 w przypadku gdy rozpoznanie było ustalane na podstawie badania genetycznego. 2) Badanie morfologii krwi z rozmazem. 3) Badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) aktywność transaminaz wątrobowych, b) stężenie bilirubiny, c) stężenie kreatyniny, d) stężenie glukozy, e) stężenie lipidów na czczo. 4) Serologiczne markery zakażenia HBV i HCV. 5) Rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa głowy. 6) Test ciążowy wg wskazań i zaleceń lekarza. <p>2. Monitorowanie leczenia</p>

<p>(SEGA);</p> <p>9. mięśniak prążkowanokomórkowy serca (rhabdomyoma);</p> <p>10. lymphangioliomyomatoza (LAM - lymphangioliomyomatosis);</p> <p>11. naczyniakomięśniakotłuszczaki (angiomyolipoma) nerek.</p> <p>Kryteria mniejsze:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. mnogie ubytki szkliva (>3); 2. włókniaki jamy ustnej (≥2); 3. hamartoma o pozanerkowej lokalizacji; 4. zmiany w siatkówce oka (retinal achromic patch); 5. plamy na skórze typu „confetti” ; 6. mnogie torbiele nerek. <p>Rozpoznanie stwardnienia guzowatego jest pewne, gdy spełnione są 2 duże kryteria lub 1 duże i ≥ 2 kryteria mniejsze.</p> <p>2) Obecność przynajmniej jednej zmiany SEGA, potwierdzona w badaniu MRI lub CT, niekwalifikującej się do leczenia chirurgicznego według opinii zespołu złożonego z onkologa i neurochirurga lub neurologa i neurochirurga.</p> <p>3) Zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według RECIST.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, są kwalifikowani pacjenci uprzednio leczeni ewerolimusem w ramach innego sposobu finansowania terapii do czasu zakontraktowania przedmiotowego programu przez</p>	<p>Objętość SEGA należy ocenić po około 3 miesiącach leczenia ewerolimusem z uwzględnieniem kolejnych zmian dawki biorąc pod uwagę zmiany objętości SEGA, odpowiednie stężenie minimalne i tolerancję.</p> <p>Jeśli osiągnięto stałą dawkę, u pacjentów ze zmienną powierzchnią ciała minimalne stężenia należy monitorować co 3 do 6 miesięcy, a u pacjentów ze stałą powierzchnią ciała co 6 do 12 miesięcy, przez cały okres leczenia.</p> <p>Sposób podawania: Ewerolimus musi być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez. Ewerolimus w postaci tabletek połyka się w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani rozgryzać. Jeżeli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, lek można całkowicie rozpuścić w szklance z wodą (około 30 ml) mieszając delikatnie, tuż przed przyjęciem leku. Po wypiciu zawiesiny, wszelkie pozostałości muszą być ponownie rozpuszczone w takiej samej ilości wody i następnie wypite.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.</p> <p>Zalecenia dotyczące monitorowania stężenia terapeutycznego, dostosowania dawki ewerolimusu i postępowania w przypadku specjalnych grup pacjentów, oraz wystąpienia działań niepożądanych</p>	<p>1) Badanie głowy metodą rezonansu magnetycznego w 12 i 24 tygodniu oraz w 12-tym miesiącu od rozpoczęcia leczenia, a następnie co każde kolejne 12 miesięcy oraz zawsze w sytuacji podejrzenia progresji choroby.</p> <p>2) Oznaczenie stężenia ewerolimusu we krwi za pomocą atestowanej metody: po 2 tygodniach leczenia, a następnie po wszelkich zmianach dawki ewerolimusu bądź po rozpoczęciu podawania lub zmianie dawkowania podawanych równocześnie induktorów lub inhibitorów CYP3A4.</p> <p>3) Co 4 tygodnie leczenia ewerolimusem, począwszy od 4 tygodnia leczenia w pierwszym roku, a następnie co 3 miesiące, począwszy od 12 miesiąca leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) badanie morfologii krwi z rozmazem, b) podstawowe badania biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> — aktywność transaminaz wątrobowych, — stężenie bilirubiny, — stężenie kreatyniny, — stężenie glukozy, — lipidogram na czczo. <p>4) Badanie czynnościowe i RTG płuc w przypadku wystąpienia objawów ze strony dróg oddechowych.</p> <p>5) Posiew pobranego materiału i/lub badania serologiczne krwi (plwocina, wymaz z jamy ustnej i gardła, wymaz z rany itd.) w przypadku podejrzenia czynnego zakażenia grzybiczego, wirusowego lub bakteryjnego.</p> <p>6) Oznaczenie poziomu DNA/RNA wirusa zapalenia wątroby</p>
---	--	---

<p>oddziały NFZ.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <p>1) Pacjenci kwalifikujący się wg zespołu złożonego z onkologa i neurochirurga lub neurologa i neurochirurga do zabiegu chirurgicznego związanego z SEGA.</p> <p>2) Istotne zaburzenia hematologiczne, zaburzenia wątroby lub nerek (poziom aktywności transaminaz >2.5x górna granica normy lub stężenie bilirubiny w osoczu >1.5x górna granica normy lub stężenie kreatyniny w surowicy >1.5x górna granica normy, stężenie hemoglobiny < 9 g/dl, liczba płytek krwi <80 000/mm³, całkowita liczba neutrofilów <1 000 /mm³).</p> <p>3) Trwające lub aktywne zakażenie w chwili włączenia do programu.</p> <p>4) Chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C.</p> <p>5) Zabieg chirurgiczny (polegający na otwarciu jamy ciała lub wymagający założenia szwów) w ciągu miesiąca poprzedzającego rozpoczęcie leczenia.</p> <p>6) Niekontrolowana hiperlipidemia: stężenie cholesterolu na czczo w surowicy >300 mg/dl i stężenie triglicerydów</p>	<p>oraz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte są w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>typu B/C oraz poziomu przeciwciał w przypadku podejrzenia zakażenia lub reaktywacji zakażenia.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
--	--	--

<p>na czczo >2.5 x górna granica normy.</p> <p>7) Niekontrolowana cukrzyca, zdefiniowana jako $HbA1c > 8g/dl$.</p> <p>8) Chorzy ze stwierdzoną nadwrażliwością na ewerolimus lub inne analogi rapamycyny (syrolimus, temsyrolimus) lub substancje pomocnicze preparatu.</p> <p>9) Chore w ciąży lub karmiące piersią.</p> <p>10) Nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria).</p> <p>11) Progresja choroby w trakcie stosowania leku udokumentowana badaniem MRI głowy wykonywanym w 12 i 24 tygodniu oraz w 12-tym miesiącu od rozpoczęcia leczenia, a następnie co każde kolejne 12 miesięcy oraz zawsze w sytuacji podejrzenia progresji choroby (oceniana według skali RECIST).</p> <p>12) Wystąpienie w trakcie terapii inwazyjnego zakażenia grzybiczego</p> <p>13) Brak współpracy w zakresie leczenia ze świadczeniobiorcą lub jego prawnymi opiekunami.</p>		
--	--	--

IBRUTYNIB W LECZENIU CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają łącznie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53; 2) stan sprawności według WHO 0 – 2; 3) wiek powyżej 18 r.ż. <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie w programie powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>3. Kryteria wykluczające udział w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K; 2) niewydolność wątroby klasa C wg Child-Pough; 3) niewydolność serca stopień III i IV wg 	<p>Zalecana dawka ibrutynibu w PBL – 420mg (3 kapsułki) podawane 1 x na dobę.</p> <p>Zmiana dawkowania leku powinna być prowadzona zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przed włączeniem leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 2) badanie w kierunku delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53; 3) badania biochemiczne (AST, ALT); 4) badania niezbędne do oceny stopnia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh; 5) EKG. <p>2. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia</p> <p>Badania przeprowadzane 1 x w miesiącu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi ze wzorem odsetkowym. <p>Badania przeprowadzane co 3 miesiące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania biochemiczne (aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej); - badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL) z uwzględnieniem kategorii odpowiedzi częściowej z limfocytozą. <p>Okresowe monitorowanie stężenia kreatyniny we krwi u chorych z zaburzeniami czynności nerek – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>

<p>NYHA;</p> <ol style="list-style-type: none">4) aktywne ciężkie zakażenie;5) ciąża;6) nadwrażliwość na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą;7) udział w programie wczesnego dostępu do leczenia ibrutynibem. <p>4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none">1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka;2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą;3) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.		<p>Okresowe badania w celu wykrycia migotania przedsionków – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none">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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

PIKSANTRON W LECZENIU CHŁONIAKÓW ZŁOŚLIWYCH

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak nieziarniczy z limfocytów B (ICD-10 C83, C85); 2) wiek \geq 18 rok życia; 3) stan sprawności według WHO 0-2; 4) udokumentowane niepowodzenie 2-giej lub 3-ciej linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w 3 lub 4 linii leczenia); 5) LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO; 6) prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego i narządów wewnętrznych; 7) wcześniejsza trwała odpowiedź (CR lub PR trwająca co najmniej 6 miesięcy) na antracykliny lub antracenediony; 8) brak przeciwwskazań do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych, w razie uzyskania odpowiedzi na leczenie. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie piksantronem kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli z zastrzeżeniem pkt. 4 (poniżej).</p> <p>3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na piksantron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka piksantronu wynosi 50 mg/m² pow. ciała w postaci infuzji dożylniej podawanej w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu – przez nie więcej niż 6 cykli.</p> <p>Piksantron jest przeznaczony do podawania w powolnym wlewie dożylnym (trwającym co najmniej 60 minut) za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr, wyłącznie po uprzednim rozpuszczeniu w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i po dalszym rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań do ostatecznej objętości 250 ml.</p> <p>2. Modyfikacja dawki</p> <p>Dawkowanie piksantronu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leku lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników badań laboratoryjnych, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie bilirubiny całkowitej; 3) stężenie kreatyniny; 4) badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne) mające na celu udokumentowanie podpunktu 4 kryteriów kwalifikacji; 5) EKG; 6) ocena LVEF wykonana metodą ECHO. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Badania wykonywane:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przed każdym podaniem leku: <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi z rozmazem, – stężenie kreatyniny, – stężenie bilirubiny; 2) co drugi cykl leczenia: <ul style="list-style-type: none"> – ECHO serca z oceną EF oraz EKG (przed podaniem leku w pierwszym dniu 28-dniowego cyklu); 3) w razie podejrzenia progresji choroby: <ul style="list-style-type: none"> - odpowiednie badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne). <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich

<p>2) bezwzględna liczba neutrofilów $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<75 \times 10^9/l$; o ile nie wynika to z nacieczenia szpiku w przebiegu chłoniaka;</p> <p>3) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>4) całkowity poziom bilirubiny $\geq 1,5$ x GGN, kreatyniny $\geq 1,5$ x GGN, AspAT oraz ALAT ≥ 2 x GGN (w przypadku zajęcia wątroby ≥ 5 x GGN).</p> <p>4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <p>1) progresja choroby;</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na piksantron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>3) stan sprawności według WHO 3-4;</p> <p>4) utrzymująca się powyżej 28 dni, toksyczność spowodowana lekiem, 3. lub 4. stopnia (inna niż kardiotoxyczność, nudności i wymioty) nie ustępująca pomimo odroczenia leczenia o 28 dni;</p> <p>5) kardiotoxyczność 3. lub 4. stopnia wg NYHA lub utrzymujący się spadek LVEF $\geq 15\%$ w stosunku do stanu wyjściowego nie ustępujące pomimo odroczenia leczenia o 28 dni;</p> <p>6) ciąża.</p>		<p>przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
--	--	--

LECZENIE OPORNEJ I NAWROTOWEJ POSTACI KLASYCZNEGO CHŁONIAKA HODGKINA Z ZASTOSOWANIEM NIWOLUMABU

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny chłoniak Hodgkina potwierdzony badaniem histopatologicznym <ol style="list-style-type: none"> a) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i b) po leczeniu brentuksymabem vedotin; 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG; 4) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek; 5) brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne.</p>	<p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie przedmiotowe; 2) ocena sprawności w skali ECOG; 3) pomiar masy ciała; 4) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi, b) oznaczenia stężenia kreatyniny, c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej, e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, f) oznaczenie poziomu TSH, g) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym; 5) badanie obrazowe: tomografia komputerowa (TK) lub tomografia emisyjna pozytonowa (PET/TK) dokumentująca zmiany: szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy mniejszej. <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie podmiotowe i przedmiotowe; 2) morfologia krwi;

3. Kryteria czasowego zawieszenia leczenia niwolumabem

Zgodnie z opisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Podawanie niwolumabu można wznowić w przypadku całkowitego ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia stopnia nasilenia do stopnia 1.

4. Kryteria wyłączenia z udziału w programie:

- 1) progresja choroby;
- 2) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;
- 3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia w stopniu powyżej 3 według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);
- 4) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu;
- 5) kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

- 3) parametry biochemiczne surowicy: oznaczenie stężenia kreatyniny, bilirubiny całkowitej, sodu, potasu, wapnia, aminotransferaz, TSH;

Badania wykonywane są co 6 – 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia

- 1) badanie przedmiotowe i laboratoryjne zależnie od wskazań lekarskich;
- 2) badanie obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie za pomocą KT lub PET wykonane po 3 miesiącach leczenia albo wcześniej zależnie od wskazań klinicznych, a u chorych reagujących na leczenie powtarzać co pół roku.

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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rzeczniczych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ WENETOKLAKSEM LUB WENETOKLAKSEM W SKOJARZENIU Z RYTUKSYMABEM

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Część I: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (chorzy bez delecji 17p lub/i mutacji TP53)		
<p>1) Kryteria kwalifikacji: Chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają wszystkie poniższe łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności wg ECOG 0–1; 3) brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z Charakterystyk Produktów Leczniczych. 4) brak del17p lub/i mutacji TP53 (mTP53); 5) stwierdzona: <ol style="list-style-type: none"> a) oporność PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii (definiowana jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) lub b) wczesny nawrót PBL po pierwszej 1 linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia). 	<p>Dawkowanie:</p> <p>1. Wenetoklaks: Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:</p> <p>1) Tydzień 1 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>2) Tydzień 2 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>3) Tydzień 3 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>4) Tydzień 4 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>5) Tydzień 5 i kolejne</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonywane wcześniej: <ol style="list-style-type: none"> a. morfologia krwi obwodowej wraz ze rozmazem; b. badanie na obecność del17p lub/i mTP53; c. ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita); d. badania krwi obejmujące: stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ; e. ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta; f. ocena masy guza, w tym badanie obrazowe (USG j. brzusznej i rtg klatki piersiowej lub TK lub MRI, wybór rodzaju badań obrazowych – do decyzji lekarza). 2) EKG; 3) przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb); 4) test ciążowy.

Do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci leczeni wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem w ramach innych sposobów finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane w punkcie 1. oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo, określonych w pkt 3.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu oraz 30 dni po zaprzestaniu leczenia wenetoklaksem i 12 mies. po zakończeniu leczenia rytuksymabem.

2) Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie trwa do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg wenetoklaksu i podania rytuksymabu w 1 dniu 1 cyklu, o ile nie wystąpią kryteria uniemożliwiające udział w programie.

3) Kryteria uniemożliwiające udział w programie:

- 1) jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu;
- 2) jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny;
- 3) aktywne, ciężkie zakażenia;
- 4) stan silnie obniżonej odporności;
- 5) ciąża lub karmienie piersią;
- 6) nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów;
- 7) aktywne zapalenie wątroby typu B.

Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.

Dopuszcza się modyfikacje dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).

Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki wenetoklaksu w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.

2. Rytuksymab:

Rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia rytuksymabem następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki wenetoklaksu (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa rytuksymabu w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli.

Leczenie wenetoklaksem w dawce 400 mg, zgodnie z ChPL, powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia rytuksymabem i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania rytuksymabu w 1 dniu pierwszego cyklu

2. Monitorowanie leczenia:

1) W trakcie leczenia wenetoklaksem:

Przed pierwszym podaniem oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki wszystkie wymienione poniżej badania:

- a) morfologia krwi z rozmazem;
- b) stężenie potasu;
- c) stężenie kwasu moczowego;
- d) stężenie fosforanów;
- e) stężenie wapnia;
- f) stężenie kreatyniny.

2) Po okresie dostosowywania dawki poniższe badania wg schematu :

- co miesiąc morfologia krwi z rozmazem;
- co 3 miesiące:

- a) stężenie potasu,
- b) stężenie kwasu moczowego;
- c) stężenie fosforanów;
- d) stężenie wapnia;
- e) stężenie kreatyniny;
- f) stężenie bilirubiny całkowitej;
- g) ALT, AST;
- h) aktywność LDH;

Dodatkowo w okresie leczenia rytuksymabem: co 28 dni EKG.

Ocena odpowiedzi na leczenie:

Pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona po 3 mies. terapii, kolejne co 3 miesiące przez pierwszy rok terapii, następnie co 6 miesięcy.

<p>4) Kryteria wyłączenia z udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka lub 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu; 3) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL; 4) wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) podczas okresu leczenia rytuksymabem; 5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii; 6) cięża lub karmienie piersią; 7) rezygnacja pacjenta. 		<p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL).</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: Informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
<p>Część II: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53)</p>		
<p>1) Kryteria kwalifikacji:</p> <p>Chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej 2) stan sprawności wg ECOG 0–1 3) brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z Charakterystyk Produktów Leczniczych 4) potwierdzona obecność delecji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53). 	<p>Dawkowanie:</p> <p>1. Wenetoklaks:</p> <p>Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:</p> <p>1) Tydzień 1</p> <p>Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>2) Tydzień 2</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonywane wcześniej: <ol style="list-style-type: none"> a. morfologia krwi obwodowej wraz ze rozmazem; b. badanie na obecność del17p lub/i mTP53; c. ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita); d. badania krwi obejmujące: stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ; e. ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta;

<p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu oraz 30 dni po zaprzestaniu leczenia wenetoklaksem i 12 mies. po zakończeniu leczenia rytuksymabem.</p> <p>2) Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie w programie trwa do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg wenetoklaksu i podania rytuksymabu w 1 dniu 1 cyklu, o ile nie wystąpią kryteria uniemożliwiające udział w programie.</p> <p>3) Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu 2) jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny 3) aktywne, ciężkie zakażenia 4) stan silnie obniżonej odporności 5) ciąża lub karmienie piersią 6) nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów 7) aktywne zapalenie wątroby typu B. 	<p>Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>3) Tydzień 3 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>4) Tydzień 4 Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>5) Tydzień 5 i kolejne Zalecaną dawkę wenetoklaksu – doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>Dopuszcza się modyfikacje dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p> <p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych ze wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki wenetoklaksu w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p> <p>2. Rytuksymab: Rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia rytuksymabem następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki wenetoklaksu (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa rytuksymabu w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi</p>	<p>f. ocena masy guza, w tym badanie obrazowe (USG j. brzusznej i rtg klatki piersiowej lub TK lub MRI, wybór rodzaju badań obrazowych – do decyzji lekarza).</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) EKG; 3) przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb); 4) test ciążowy. <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) W trakcie leczenia wenetoklaksem: Przed pierwszym podaniem oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki wszystkie wymienione poniżej badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) stężenie potasu; c) stężenie kwasu moczowego; d) stężenie fosforanów; e) stężenie wapnia; f) stężenie kreatyniny. <p>2) Po okresie dostosowywania dawki poniższe badania wg schematu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • co miesiąc morfologia krwi z rozmazem; • co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie potasu, b) stężenie kwasu moczowego; c) stężenie fosforanów; d) stężenie wapnia; e) stężenie kreatyniny; f) stężenie bilirubiny całkowitej; g) ALT, AST; h) aktywność LDH;
---	---	---

<p>4) Kryteria wyłączenia z udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu 3) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL. 4) wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) podczas okresu leczenia rytuksymabem 5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii 6) ciąża lub karmienie piersią 7) rezygnacja pacjenta. 	<p>375 mg/m² powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli.</p> <p>Leczenie wenetoklaksem w dawce 400 mg, zgodnie z ChPL, powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia rytuksymabem i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania rytuksymabu w 1 dniu pierwszego cyklu.</p>	<p>Dodatkowo w okresie leczenia rytuksymabem: co 28 dni EKG.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie: Pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona po 3 mies. terapii, kolejne co 3 miesiące przez pierwszy rok terapii, następnie co 6 miesięcy. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCCL).</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: Informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
<p>Część III: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem)</p>		
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>A.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 	<p>Dawkowanie wenetoklaksu:</p> <p>Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg wg poniższego schematu::</p> <p>1) Tydzień 1</p>	<p>1. Badania do kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badania niezbędne do ustalenia progresji przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonane wcześniej: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; b) badanie na obecność delecji 17p lub/i mTP53;

<p>2) obecność wskazań do leczenia wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL);</p> <p>3) pacjenci z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją <i>TP53</i>, u których nie powiodło się leczenie ibrutinibem</p> <p>4) brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>lub</p> <p>B.</p> <p>Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie wenetoklaksem w ramach innych źródeł finansowania pod warunkiem spełniania kryteriów kwalifikacji (pkt A) przed pierwszorazowym podaniem wenetoklaksu.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania wenetoklaksu i przez 30 dni po zaprzestaniu leczenia.</p> <p>Do programu lekowego nie kwalifikuje się kobiet w ciąży.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nieakceptowalna toksyczność; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) ciąża lub karmienie piersią; 4) rezygnacja pacjenta. 	<p>Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>2) Tydzień 2</p> <p>Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>3) Tydzień 3</p> <p>Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>4) Tydzień 4</p> <p>Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 200mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>5) Tydzień 5 i kolejne</p> <p>Zalecaną dawkę wenetoklaksu– doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>Dopuszcza się modyfikacje dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p> <p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki wenetoklaksu w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p>	<p>c) ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, mocznik, AST, ALT, bilirubina całkowita);</p> <p>d) badania krwi obejmujące: stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ;</p> <p>e) ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta;</p> <p>f) ocena masy guza, w tym badania obrazowe (USG j. brzusznej i rtg klatki piersiowej lub TK lub MRI, wybór rodzaju badań obrazowych – do decyzji lekarza).</p> <p>2) Test ciążyowy.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Przed pierwszym podaniem oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki wszystkie wymienione poniżej badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) stężenie potasu, c) stężenie kwasu moczowego; d) stężenie fosforanów; e) stężenie wapnia; f) stężenie kreatyniny; <p>2) Po okresie dostosowywania dawki poniższe badania wg schematu poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co miesiąc morfologia krwi z rozmazem; • co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie potasu, b) stężenie kwasu moczowego c) stężenie fosforanów; d) stężenie wapnia; e) stężenie kreatyniny; f) stężenie bilirubiny całkowitej; g) ALT, AST;
---	--	---

		<p>h) aktywność LDH.</p> <p>3) Ocena odpowiedzi na leczenie. Pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona po 3 miesiącach terapii, kolejne co 3 miesiące przez pierwszy rok od rozpoczęcia terapii, następnie co 6 miesięcy.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL).</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ;2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia
--	--	---