Załącznik B.96.

LECZENIE CHORYCH Z NOCNĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH) (ICD-10 D59.5)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
W ramach programu lekowego udostępnia się terapie: *1) ekulizumabem,* *2) rawulizumabem,* *3) krowalimabem,* *4) pegcetakoplanem,* *5) danikopanem w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem,* *6) iptakopanem,* zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii, dalej jako „Zespół Koordynacyjny", powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.	**1. Dawkowanie** Ekulizumab, rawulizumab, krowalimab, pegcetakoplan, danikopan oraz iptakopan należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego. Wydłużenie czasu między dawkami lub przerwanie podawania możliwe na podstawie decyzji Zespołu Koordynacyjnego pod warunkiem monitorowania skuteczności leczenia. 1) **ekulizumab** - podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a) dawka początkowa maksymalna to 600 mg w infuzji dożylnej, co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, b) dawka podtrzymująca maksymalna to 900 mg w infuzji dożylnej w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg w infuzji dożylnej co 14 ± 2 dni. 2) **rawulizumab** - podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a) maksymalna dawka nasycająca to 3000 mg podana	**1. Leczenie ekulizumabem** **1.1. Badania przy kwalifikacji:** 1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod katem obecności klonu PNH; 2) test ciążowy 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) bezpośredni test antyglobulinowy (BTA); 9) oznaczenie grupy krwi; 10) stężenie kreatyniny w surowicy krwi; 11) stężenie mocznika w surowicy krwi; 12) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT); 13) stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w surowicy krwi; 14) stężenie haptoglobiny (Hp) w surowicy krwi; 15) stężenie sodu w surowicy krwi; 16) stężenie potasu w surowicy krwi;

1. Leczenie ekulizumabem

1.1. Kryteria kwalifikacji

Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:

1) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych:
   a) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie):
      - aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ≥1,5 przekraczająca górną granicę normy (GGN),
      - co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą:
        - niewydolność nerek,
        - nadciśnienie płucne,
        - znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność;
   b) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym:
      - zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich,
      - zator tętnicy płucnej,
      - zdarzenia mózgowo-naczyniowe,
      - amputacja,
      - zawał mięśnia sercowego,
      - napad przemijającego niedokrwienia,
      - niestabilna dławica piersiowa,
      - zakrzepica żyły nerkowej,

w infuzji dożylnej,

b) maksymalna dawka podtrzymująca to 3600 mg podana w infuzji dożylnej. Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać 2 tygodnie po dawce nasycającej, a kolejne dawki podtrzymujące należy podawać w infuzji dożylnej co 8 tygodni.

3) **krowalimab** – podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego,
   a) jedna dawka nasycająca podawana w infuzji dożylnej (w dniu 1., następnie cztery dodatkowe dawki nasycające podawane co tydzień we wstrzyknięciu podskórnym (w dniu 2., 8., 15. i 22.),
   b) pierwsza dawka podtrzymująca (w dniu 29.), a kolejne co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym,
   c) pacjentom, którzy zmieniają leczenie z uprzednio stosowanego inhibitora C5 na krowalimab, pierwszą dożylną dawkę nasycającą krowalimabu należy podać w terminie kolejnego zaplanowanego podania uprzednio stosowanego inhibitora C5. Kolejne podskórne dawki nasycające i dawki podtrzymujące krowalimabu są podawane zgodnie ze schematem przedstawionym w powyższych podpunktach a) oraz b).

4) **pegcetakoplan**
   a) dawka 1080 mg podawana w infuzji podskórnej dwa razy na tydzień,
   b) pacjentom, którzy zmieniają leczenie inhibitorem

17) badanie ogólne moczu;
18) badania obrazowe naczyń w przypadku podejrzenia zakrzepicy żylnej lub tętniczej lub incydentów zatorowych w zależności od umiejscowienia: ultrasonogram (USG) lub tomografia komputerowa (TK) lub magnetyczny rezonans jądrowy (MRI).

1.2. Monitorowanie leczenia

1) co tydzień przez pierwsze 5 tygodni:
   a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
   b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,
   c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi,
   d) stężenie mocznika w surowicy krwi,
   e) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT),
   f) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
2) po 5 tygodniu, raz na dwa tygodnie lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych:
   a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
   b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;
3) po 5 tygodniu, raz na cztery tygodnie lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych:
   a) stężenie kreatyniny w surowicy krwi,
   b) stężenie mocznika w surowicy krwi,
   c) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT),
   d) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
4) badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym:
   a) 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następne co

- zakrzepica żył krezkowych,
- zakrzepica żyły wrotnej,
- zgorzel,
- ostre zamknięcia naczyń obwodowych;

2) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw menigokokom - profilaktyka antybiotykowa;
3) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;
4) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
5) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

1.2. Określenie czasu leczenia w programie

1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.

C5 na pegcetakoplan należy przez pierwsze 4 tygodnie podawać pegcetakoplan dwa razy na tydzień w infuzji podskórnej w dawce 1080 mg dodatkowo do aktualnie przyjmowanej dawki inhibitora C5 w celu zminimalizowania ryzyka hemolizy po nagłym przerwaniu leczenia. Po 4 tygodniach należy przerwać stosowanie inhibitora C5, a następnie kontynuować przyjmowanie pegcetakoplanu w takiej samej dawce.

5) **danikopan w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem**
   a) **danikopan -** zalecana dawka początkowa to 150 mg trzy razy na dobę, podawane doustnie w odstępie ok 8 godzin (+/- 2 godziny). W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 200 mg 3 razy na dobę,
   b) **ekulizumab** - dawkowanie jak powyżej i zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego,
   c) **rawulizumab** – dawkowanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Pacjent otrzymuje danikopan dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.

6) **iptakopan**
   a) dawka 200 mg, podawana dwa razy na dobę, doustnie;
   b) lek wydawany jest do podania domowego; pacjent odbywa w ośrodku wizyty monitorujące (z wynikami badań i oceną efektywności leczenia) od 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania,
   b) następnie co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu.

W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego ekulizumab należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni.

Należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 3 miesiącach wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach.

2. Leczenie rawulizumabem

2.1. Badania przy kwalifikacji:

2.1.1. chorych, którzy niestosowali ekulizumabu:

1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod kątem obecności klonu PNH;
2) test ciążowy 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) bezpośredni test antyglobulinowy (BTA);
9) oznaczenie grupy krwi;

Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;

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. Zawieszenie leczenia w każdym czasie wymaga zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii;

3) chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu Koordynacyjnego ds. Nocnej Napadowej Hemoglobinurii będą ponownie włączani do podawania ekulizumabu na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych.

1.3. Kryteria wyłączenia

1) brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np. utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia);

2) ciąża – jeśli leczenie nie jest bezwzględnie konieczne (wymaga zgłoszenia przez lekarza prowadzącego i akceptacji przez Zespół Koordynacyjny);

początku leczenia w odstępach zgodnych z punktami monitorowania leczenia.

Pacjent otrzymuje iptakopan dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.

2. Kontynuacja leczenia w warunkach domowych w przypadku podań podskórnych

Pacjent odbywa w ośrodku minimum trzy wizyty od początku leczenia w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku, w trakcie których następują pierwsze podania leku w warunkach szpitalnych, (z wynikami badań i oceną efektywności leczenia). Następnie leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Wówczas możliwe jest wydawanie leku na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.. Na pierwszej wizycie z podaniem leku w ośrodku pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta otrzymują wyczerpującą informację na temat techniki podawania leku stosowanego podskórnie oraz potencjalnych objawach niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem.

Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię w programie lekowym danego pacjenta na okres pomiędzy wizytami w ośrodku.

10) stężenie kreatyniny w surowicy krwi;

11) stężenie mocznika w surowicy krwi;

12) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT);

13) stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w surowicy krwi;

14) stężenie haptoglobiny (Hp) w surowicy krwi;

15) stężenie sodu w surowicy krwi;

16) stężenie potasu surowicy krwi;

17) badanie ogólne moczu;

18) badania obrazowe naczyń w przypadku podejrzenia zakrzepicy żylnej lub tętniczej lub incydentów zatorowych w zależności od umiejscowienia: ultrasonogram (USG) lub tomografia komputerowa (TK) lub magnetyczny rezonans jądrowy (MRI).

2.1.2. chorych, którzy stosowali ekulizumab:

1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod katem obecności klonu PNH;

2) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;

3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

2.2. Monitorowanie leczenia

1) co dwa tygodnie przez pierwsze 10 tygodni:

a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH),

b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,

c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi,

d) stężenie mocznika w surowicy krwi,

e) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT),

3) karmienie piersią – jeśli leczenie nie jest bezwzględnie konieczne; 4) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT); 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 7) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. **2. Leczenie rawulizumabem** **2.1. Kryteria kwalifikacji** **Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:** **2.1.1. Chorzy nieleczeni uprzednio ekulizumabem:** 1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych:		f) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) po 10 tygodniu, raz na dwa miesiące lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 3) po 10 tygodniu, raz na sześć miesięcy, a w uzasadnionych przypadkach raz na dwa miesiące: a) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, b) stężenie mocznika w surowicy krwi, c) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), d) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 4) badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym: a) 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następne co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania, b) następnie co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu. Ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej (pomimo szczepień ochronnych) każdy chory przyjmujący rawulizumab powinien być monitorowany pod kątem wczesnego wykrycia objawów infekcji meningokokowej. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego rawulizumab należy obserwować przez co najmniej 16 tygodni. Należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 3 miesiącach wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach.

a) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie): • aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ≥1,5 przekraczająca górną granicę normy (GGN), • co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: - niewydolność nerek, - nadciśnienie płucne lub duszność, - znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność, - hemoglobinuria, - bóle brzucha, - niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10g/dL), - dysfagia, - zaburzenia erekcji, b) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym: • zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, • zator tętnicy płucnej, • zdarzenia mózgowo-naczyniowe, • amputacja, • zawał mięśnia sercowego, • napad przemijającego niedokrwienia, • niestabilna dławica piersiowa, • zakrzepica żyły nerkowej, • zakrzepica żył krezkowych, • zakrzepica żyły wrotnej,		Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. **3. Leczenie krowalimabem** **3.1. Badania przy kwalifikacji:** **3.1.1. chorych, którzy nie stosowali inhibitora C5** 1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod kątem obecności klonu PNH; 2) test ciążowy 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) bezpośredni test antyglobulinowy – BTA; 9) oznaczenie grupy krwi; 10) stężenie kreatyniny w surowicy krwi; 11) stężenie mocznika w surowicy krwi; 12) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT); 13) stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w surowicy krwi; 14) stężenie haptoglobiny (Hp) w surowicy krwi; 15) stężenie sodu w surowicy krwi; 16) stężenie potasu surowicy krwi;

• zgorzel, • ostre zamknięcia naczyń obwodowych; 3) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw menigokokom - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia; 4) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. **2.1.2. Chorzy stabilni klinicznie po terapii ekulizumabem:** **Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:** 1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej przy kwalifikacji do leczenia ekulizumabem;		17) badanie ogólne moczu; 18) badania obrazowe naczyń w przypadku podejrzenia zakrzepicy żylnej lub tętniczej lub incydentów zatorowych w zależności od umiejscowienia: ultrasonograf (USG) lub tomografia komputerowa (TK) lub magnetyczny rezonans jądrowy (MRI). **3.1.2. chorych, którzy stosowali inhibitor C5** 1) badanie granulocytów oraz erytrocytów w cytometrze przepływowym pod kątem obecności klonu PNH; 2) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). **3.2. Monitorowanie leczenia** 1) co 2 tygodnie przez pierwsze 10 tygodni: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, d) stężenie mocznika w surowicy krwi, e) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), f) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) po 10 tygodniach, raz na dwa miesiące lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 3) po 10 tygodniach, raz na 6 miesięcy lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) stężenie kreatyniny w surowicy krwi,

3) stosowanie ekulizumabu przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy; 4) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ≤1,5 górnej granicy normy (GGN); 5) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 7) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. **2.2. Określenie czasu leczenia w programie** 1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;		b) stężenie mocznika w surowicy krwi, c) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), d) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 4) badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym: a) 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następne co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania, b) następnie co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu. Ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia meningokokowego/posocznicy meningokokowej (pomimo szczepień ochronnych) każdy chory przyjmujący krowalimab powinien być monitorowany pod kątem wczesnego wykrycia objawów infekcji meningokokowej. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego krowalimab należy obserwować przez co najmniej 20 tygodni. Należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 3 miesiącach wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach. Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. **4. Leczenie pegcetakoplanem**

2) Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia rawulizumabem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych. Zawieszenie leczenia w każdym czasie wymaga zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii; 3) chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu Koordynacyjnego ds. Nocnej Napadowej Hemoglobinurii będą ponownie włączani do podawania rawulizumabu na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych. **2.3. Kryteria wyłączenia** 1) brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np. utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia); 2) ciąża – jeśli leczenie nie jest bezwzględnie konieczne (wymaga zgłoszenia przez lekarza prowadzącego i akceptacji przez Zespół Koordynacyjny); 3) karmienie piersią; 4) masa ciała poniżej 40 kg;		**4.1. Badania przy kwalifikacji** 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem i z liczbą retikulocytów; 2) trepanobiopsja– w wybranych sytuacjach klinicznych, jeśli jest podejrzenie aplazji szpiku lub zespołu mielodysplastycznego; 3) bezpośredni test antyglobulinowy (BTA); 4) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 5) stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w surowicy krwi; 6) stężenie kreatyniny w surowicy krwi; 7) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT); 8) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym. **4.2. Monitorowanie leczenia** 1) co dwa tygodnie przez pierwsze 10 tygodni: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, d) stężenie mocznika w surowicy krwi, e) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), f) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) po 10 tygodniu, raz na dwa miesiące lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 3) po 10 tygodniu, raz na sześć miesięcy, a w uzasadnionych przypadkach raz na dwa miesiące:

5) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT); 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 7) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 8) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 9) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 10) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. **3. Leczenie krowalimabem** **3.1 Kryteria kwalifikacji** **Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:** **3.1.1. Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorem C5:** 1) wiek ≥ 12 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych: a) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie): ● aktywnością dehydrogenazy mleczanowej		a) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, b) stężenie mocznika w surowicy krwi, c) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), d) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 4) badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym: 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. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego pegcetakoplan należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni. Należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 3 miesiącach wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach. Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. **5. Leczenie danikopanem w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem** **5.1. Badania przy kwalifikacji** 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem i z liczbą retikulocytów;

(LDH) ≥1.5 przekraczająca górną granicę normy (GGN), ● co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: – niewydolność nerek, – nadciśnienie płucne lub duszność, – znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność, – hemoglobinuria, – bóle brzucha, – niedokrwistość (stężenie hemoglobiny < 10g/dL), – dysfagia, – zaburzenia erekcji, b) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym: ● zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, ● zator tętnicy płucnej, ● zdarzenia mózgowo-naczyniowe, ● amputacja, ● zawał mięśnia sercowego, ● napad przemijającego niedokrwienia, ● niestabilna dławica piersiowa, ● zakrzepica żyły nerkowej, ● zakrzepica żył krezkowych, ● zakrzepica żyły wrotnej, ● zgorzel,		2) bezpośredni test antyglobulinowy (BTA); 3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4) stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w surowicy krwi; 5) stężenie kreatyniny w surowicy krwi; 6) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT); 7) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym. **5.2. Monitorowanie leczenia** **5.2.1. danikopan w skojarzeniu z rawulizumabem** 1) co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie w 8 tygodniu: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, d) stężenie mocznika w surowicy krwi, e) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), f) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) po 8 tygodniach, raz na dwa miesiące lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, d) stężenie mocznika w surowicy krwi, e) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), f) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym:

● ostre zamknięcia naczyń obwodowych; 3) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw menigokokom - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia; 4) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. **3.1.2. Chorzy stabilni klinicznie po terapii inhibitorem C5:** **Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:** 1) wiek ≥ 12 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej przy kwalifikacji do pierwszego leczenia inhibitorem C5;		a) 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następne co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania, b) następnie co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego danikopan należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni. Należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 3 miesiącach wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach. Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. **5.2.2. danikopan w skojarzeniu z ekulizumabem** 1) co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, d) stężenie mocznika w surowicy krwi, e) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), f) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) po 4 tygodniu, raz na dwa tygodnie lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH),

3) stosowanie inhibitora C5 przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy; 4) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ≤1,5 górnej granicy normy (GGN); 5) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw *Neisseria meningitidis (o ile wymagane jest powtórzenie kolejnego szczepienia)*, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepień - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia; 6) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 8) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, a) stężenie mocznika w surowicy krwi, b) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), c) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym: a) 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następne co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania, b) następnie co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego danikopan należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni. Należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 3 miesiącach wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach. Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku. **6. Leczenie iptakopanem** **6.1. Badania przy kwalifikacji:** **6.1.1. chorych, którzy nie stosowali inhibitora C5:** 1) badanie erytrocytów, granulocytów oraz monocytów w cytometrze przepływowym pod katem obecności klonu PNH;

3.2. Określenie czasu leczenia w programie 1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; 2) Zespół Koordynacyjny podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia krowalimabem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych. Zawieszenie leczenia w każdym czasie wymaga zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii; 3) chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu Koordynacyjnego będą ponownie włączani do podawania krowalimabu na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych. **3.3. Kryteria wyłączenia** 1) brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np. utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia);		2) test ciążowy 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) bezpośredni test antyglobulinowy (BTA); 9) oznaczenie grupy krwi; 10) stężenie kreatyniny w surowicy krwi; 11) stężenie mocznika w surowicy krwi; 12) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT); 13) stężenie bilirubiny całkowitej i bezpośredniej w surowicy krwi; 14) stężenie haptoglobiny (Hp) w surowicy krwi; 15) stężenie sodu w surowicy krwi; 16) stężenie potasu w surowicy krwi; 17) badanie ogólne moczu; 18) ocena liczby retikulocytów; 19) badania obrazowe naczyń w przypadku podejrzenia zakrzepicy żylnej lub tętniczej lub incydentów zatorowych w zależności od umiejscowienia: ultrasonogram (USG) lub tomografia komputerowa (TK) lub magnetyczny rezonans jądrowy (MRI). **6.1.2. Badania przy kwalifikacji chorych, którzy stosowali inhibitor C5:** 1) badanie erytrocytów, granulocytów oraz monocytów w cytometrze przepływowym pod katem obecności

2) ciąża – jeśli leczenie nie jest bezwzględnie konieczne (wymaga zgłoszenia przez lekarza prowadzącego i akceptacji przez Zespół Koordynacyjny); 3) karmienie piersią; 4) masa ciała poniżej 40 kg; 5) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT); 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 7) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 8) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 9) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 10) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. **4. Leczenie pegcetakoplanem** **4.1. Kryteria kwalifikacji** **Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:** 1) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej przy kwalifikacji do leczenia		klonu PNH; 2) morfologia krwi obwodowej z rozmazem w tym ocena liczby retikulocytów; 3) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 4) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). **6.2. Monitorowanie leczenia** 1) co tydzień przez pierwsze 5 tygodni: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, d) stężenie mocznika w surowicy krwi, e) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), f) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) po 5 tygodniu, raz na cztery tygodnie lub częściej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych: a) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, c) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, d) stężenie mocznika w surowicy krwi, e) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), f) stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) badanie obecności klonów PNH w cytometrze przepływowym: a) 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i następne co 6 miesięcy przez okres 2 lat od rozpoznania, b) następnie co 12 miesięcy w przypadku stabilizacji choroby i wielkości klonu.

rawulizumabem lub ekulizumabem lub krowalimabem; 2) wiek ≥18 lat; 3) obecność niedokrwistości w trakcie leczenia inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia inhibitorem C5 spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego; 4) nieobecność niewyleczonego zakażenia wywołanego przez bakterie otoczkowe, w tym Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae; 5) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw *Neisseria meningitidis* (o ile wymagane jest powtórzenie kolejnego szczepienia) oraz *Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae (o ile wymagane jest powtórzenie kolejnego szczepienia)*, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepień - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia; 6) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 8) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie		W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego iptakopan należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni. Należy dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii po 3 miesiącach wg wskaźników zgodnych z pkt 1) kryteriów wyłączenia, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach. Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku leczenia. **7. 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, w tym wskaźników skuteczności leczenia 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.

lekowym. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. **4.2. Określenie czasu leczenia w programie** 1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; 2) w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, wystąpienia działań niepożądanych lub przeciwskazań do stosowania pegcetakoplanu, Zespół Koordynacyjny może podjąć decyzję o zmianie leku w ramach programu lekowego; 3) Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia pegcetakoplanem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych. Zawieszenie leczenia w każdym czasie wymaga zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez Zespół Koordynacyjny; 4) chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu Koordynacyjnego będą ponownie włączani do podawania pegcetakoplanu na		

podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych. **4.3. Kryteria wyłączenia** 1) brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np. utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia); 2) ciąża – jeśli leczenie nie jest bezwzględnie konieczne (wymaga zgłoszenia przez lekarza prowadzącego i akceptacji przez Zespół Koordynacyjny); 3) karmienie piersią; 4) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT); 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 7) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i		

bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. **5. Leczenie danikopanem w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem** **5.1. Kryteria kwalifikacji** **Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:** 1) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej przy kwalifikacji do leczenia rawulizumabem lub ekulizumabem; 2) wiek ≥18 lat; 3) obecność resztkowej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów, którzy przez co najmniej 3 ostatnie miesiące leczeni byli rawulizumabem lub ekulizumabem; 4) nieobecność niewyleczonego zakażenia wywołanego przez bakterie otoczkowe, w tym Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae; 5) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw *Neisseria meningitidis* (o ile wymagane jest powtórzenie kolejnego szczepienia), w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepień - profilaktyka antybiotykowa przez okres 2 tygodni od momentu zaszczepienia; 6) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą		

kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 8) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego **5.2. Określenie czasu leczenia w programie** 1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; 2) Zespół Koordynacyjny podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia danikopanem w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych. Zawieszenie leczenia w każdym czasie wymaga zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez		

Zespół Koordynacyjny; 3) w przypadku przerwania leczenia dawkę danikopanu należy zmniejszać w ciągu 6 dni aż do całkowitego odstawienia produktu leczniczego zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu Koordynacyjnego będą ponownie włączani do podawania danikopanu w skojarzeniu z rawulizumabem lub ekulizumabem na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych. **5.3. Kryteria wyłączenia** 1) brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np. utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia); 2) ciąża – jeśli leczenie nie jest bezwzględnie konieczne (wymaga zgłoszenia przez lekarza prowadzącego i akceptacji przez Zespół Koordynacyjny); 3) karmienie piersią; 4) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT); 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek		

substancję czynną lub substancję pomocniczą; 7) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. **6. Leczenie iptakopanem** **6.1. Kryteria kwalifikacji** **6.1.1. Chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorem C5:** **Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:** 1) wiek ≥18 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych: a) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie): • aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ≥1,5 przekraczająca górną granicę normy (GGN), • niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <10 g/dL); • co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: - niewydolność nerek,		

- nadciśnienie płucne, - znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność; b) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym: • zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, • zator tętnicy płucnej, • zdarzenia mózgowo-naczyniowe, • amputacja, • zawał mięśnia sercowego, • napad przemijającego niedokrwienia, • niestabilna dławica piersiowa, • zakrzepica żyły nerkowej, • zakrzepica żył krezkowych, • zakrzepica żyły wrotnej, • zgorzel, • ostre zamknięcia naczyń obwodowych; 3) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, *Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae*; w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw menigokokom, *Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae*, - profilaktyka antybiotykowa do momentu zakończenia schematu szczepienia podstawowego; 4) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie		

lekowym; 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 6) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. **6.1.2. Chorzy po terapii inhibitorem C5:** **Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:** 1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu PNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej; 3) obecność niedokrwistości (stężenie hemoglobiny <10 g/dL) w trakcie leczenia inhibitorem C5 (ekulizumabem lub rawulizumabem) przez co najmniej 3 ostatnie miesiące; 4) wykonanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, *Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae (o ile wymagane jest powtórzenie kolejnego szczepienia)*; w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw menigokokom, *Streptococcus pneumoniae i Haemophilus influenzae*, - profilaktyka antybiotykowa do momentu zakończenia schematu szczepienia podstawowego; 5) w przypadku kobiet oraz poddanych leczeniu		

mężczyzn będących partnerami kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL) leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 7) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. **6.2. Określenie czasu leczenia w programie** 1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia; 2) Zespół Koordynacyjny podejmuje decyzje o możliwości czasowego przerwania profilaktycznego leczenia iptakopanem po 6 miesiącach leczenia u chorych z niższym ryzykiem nawrotu choroby, u których uzyskano remisję objawów i powrót		

prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych. Zawieszenie leczenia w każdym czasie wymaga zgłoszenia przez ośrodek leczący i akceptacji przez Zespół Koordynacyjny; 3) chorzy, u których konieczne jest ponowne włączenie leczenia po decyzji Zespołu Koordynacyjnego będą ponownie włączani do podawania iptakopanu na podstawie zgłoszenia lekarza prowadzącego do elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych. **6.3. Kryteria wyłączenia** 1) brak efektu leczenia weryfikowanego po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, a następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy (np. utrzymywanie się objawów aktywnej hemolizy, brak stabilizacji stężenia hemoglobiny, utrzymywanie się znacznego zmęczenia i brak poprawy jakości życia); 2) ciąża - jeśli leczenie nie jest bezwzględnie konieczne (wymaga zgłoszenia przez lekarza prowadzącego i akceptacji przez Zespół Koordynacyjny); 3) karmienie piersią; 4) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT); 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 7) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia		

leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL; 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		