

Załącznik B.164.

LECZENIE PACJENTÓW Z ZAKRZEPOWĄ PLAMICĄ MAŁOPŁYTKOWĄ (ICD-10: M31.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
A. LECZENIE PACJENTÓW Z IMMUNOLOGICZNĄ ZAKRZEPOWĄ PLAMICĄ MAŁOPŁYTKOWĄ		
W programie finansuje się leczenie epizodów nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej przy użyciu kapłacyzumabu w połączeniu z wymianą osocza oraz immunosupresją. Do programu kwalifikuje lekarz prowadzący. 1. Kryteria włączenia 1) wiek 12 lat lub powyżej; 2) masa ciała co najmniej 40 kg; 3) kliniczne objawy epizodu immunologicznej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (iTTP), wymagającego leczenia z zastosowaniem wymiany osocza; 4) liczba płytek $<100 \times 10^9/L$; 5) rozpad czerwonych krwinek stwierdzony na podstawie obecności schistocytów w rozmazie krwi; 6) aktywność ADAMTS13 $<10\%$ oraz obecność inhibitora anty-ADAMTS13 (leczenie może być wprowadzone w oczekiwaniu na wyniki badania ADAMTS13 na podstawie oceny stanu klinicznego i innych wyników badań wykonywanych przy kwalifikacji do programu);	1. Dawkowanie Kapłacyzumab wskazany jest do stosowania w połączeniu z wymianą osocza oraz immunosupresją. Dawkowanie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	1. Badania przy kwalifikacji 1) oznaczenie aktywności ADAMTS13 – leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik; 2) oznaczenie obecności inhibitora anty-ADAMTS13 – leczenie można wdrożyć w oczekiwaniu na wynik; 3) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4) oznaczenie stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie liczby płytek krwi; 6) morfologia krwi z rozmazem (obecność schistocytów); 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HbcAb badanie HBV-DNA; 9) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA; 10) test na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy).

a) ocena aktywności ADAMTS13 musi być przeprowadzona na podstawie próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, b) wyniki badań powinny być uzyskane w ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, a czas oczekiwania na wynik nie może przekroczyć 7 dni; 7) wykluczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego; 8) wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości: a) kliniczne dowody infekcji jelitowej wywołanej przez <i>E.coli</i>, b) mikroangiopatia zakrzepowa związana z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, szpiku kostnego lub organu, c) znana lub podejrzana posocznica, d) diagnoza rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, e) przewlekła małopłytkowość immunologiczna; 9) wykluczenie wysokiego ryzyka krwawienia z innych przyczyn niż małopłytkowość; 10) wykluczenie ciąży. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni kapłacyzumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie		2. Monitorowanie leczenia 1) w czasie pierwszego etapu leczenia, tj. w okresie stosowania wymiany osocza: a) raz dziennie: — morfologia krwi z rozmazem, b) raz w tygodniu: — oznaczenie aktywności dehydrogenzy mleczanowej (LDH), — oznaczenie stężenia kreatyniny, — oznaczenie stężenia haptoglobiny (Hp), — oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 2) w czasie drugiego etapu leczenia, tj. w czasie kolejnych 30 dni leczenia kapłacyzumabem od momentu zakończenia wymiany osocza: a) raz w tygodniu: — oznaczenie aktywności ADAMTS13, — morfologia krwi z rozmazem, — oznaczenie aktywności dehydrogenzy mleczanowej (LDH), — oznaczenie stężenia kreatyniny, — oznaczenie stężenia haptoglobiny (Hp), — oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) w czasie opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia (przedłużonego okresu leczenia kapłacyzumabem), tj. po zakończeniu etapu pierwszego oraz drugiego: a) raz w tygodniu:
--	--	--

1) kaplacyzumab stosuje się w trakcie oraz po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem wymiany osocza (wraz z ewentualną immunosupresją). Etapy leczenia kaplacyzumabem obejmują: a) pierwszy etap leczenia: okres stosowania wymiany osocza, b) drugi etap leczenia: kolejne 30 dni od momentu zakończenia wymiany osocza, c) opcjonalny, trzeci etap leczenia (przedłużony okres leczenia kaplacyzumabem) następujący po zakończeniu etapu pierwszego i drugiego: i. u pacjentów, u których po zakończeniu drugiego etapu leczenia występuje poziom aktywności ADAMTS13 < 20%, ii. czas trwania leczenia w etapie trzecim: leczenie kaplacyzumabem w trakcie opcjonalnego, trzeciego etapu leczenia (przedłużony okres leczenia kaplacyzumabem) stosowane jest do momentu uzyskania pierwszego wyniku oznaczenia aktywności ADAMTS13 wynoszącego $\geq 30\%$ (na podstawie próbki osocza pobranej w trakcie monitorowania trzeciego etapu leczenia), ale nie dłużej, niż przez 28 dni (4 tygodnie); 2) chorzy, u których pojawi się nawrót iTTP (tj. kolejny epizod iTTP określony zgodnie z kryteriami włączenia) mogą być ponownie kwalifikowani do podawania pełnego cyklu leczenia kaplacyzumabem (ponownie zaczynają leczenie od etapu 1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.		— oznaczenie aktywności ADAMTS13, — oznaczenie aktywności dehydrogenzy mleczanowej (LDH), — oznaczenie stężenia kreatyniny, — morfologia krwi z rozmazem. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera 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.
---	--	---

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie aktywnego, istotnego klinicznie krwawienia w trakcie terapii kapłacyzumabem;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 4) aktywność ADAMTS13 $\geq 10\%$ na podstawie oceny próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza – wynik powinien być uzyskany w ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, a czas oczekiwania na wynik nie może przekroczyć 7 dni;
- 5) negatywny wynik na obecność inhibitora ADAMTS13 – na podstawie oceny próbki osocza pobranej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem wymiany osocza – wynik powinien być uzyskany w ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem wymiany osocza, a czas oczekiwania na wynik nie może przekroczyć 7 dni;
- 6) aktywność ADAMTS13 $\geq 30\%$ na podstawie oceny próbki osocza pobranej w trakcie trwania trzeciego, opcjonalnego etapu leczenia;
- 7) ciąża;
- 8) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem;
- 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.

B. LECZENIE PACJENTÓW Z WRODZONĄ ZAKRZEPOWĄ PLAMICĄ MAŁOPLYTKOWĄ		
W programie finansuje się enzymatyczną terapię zastępczą u pacjentów pediatrycznych i dorosłych z wrodzoną zakrzepową plamicą małopłytkową. Do programu kwalifikuje lekarz prowadzący. 1. Kryteria kwalifikacji 1) aktywność ADAMTS13 <10%; 2) wykluczenie obecności inhibitora neutralizującego ADAMTS13; 3) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni rADAMTS13 w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 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. Dawkowanie 1.1. Profilaktyczna enzymatyczna terapia zastępcza 1) 40 IU/kg masy ciała raz na dwa tygodnie; 2) częstotliwość profilaktycznego dawkowania można dostosować do 40 IU/kg masy ciała raz w tygodniu, w oparciu o odpowiedź kliniczną. 1.2. Enzymatyczna terapia zastępcza w przypadku ostrych epizodów TTP 1) 40 IU/kg masy ciała w dniu 1.; 2) 20 IU/kg masy ciała w dniu 2.; 3) 15 IU/kg masy ciała od dnia 3., raz na dobę, przez dwa dni od ustąpienia ostrego zdarzenia.	1. Badania przy kwalifikacji 1) oznaczenie aktywności ADAMTS13; 2) oznaczenie obecności inhibitora anty-ADAMTS13; 3) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy; 6) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA; 9) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA; 10) test na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy); 11) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). 2. Monitorowanie leczenia 1) oznaczenie aktywności ADAMTS13 (nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy); 2) oznaczenie obecności inhibitora anty-ADAMTS13 (do decyzji lekarza prowadzącego w zależności od sytuacji klinicznej);

3. Kryteria wyłączenia z programu 1) brak skuteczności leczenia definiowanej jako dwa ostre samoistne epizody TTP w ciągu każdych 12 miesięcy terapii, lub nieustąpienie laboratoryjnych objawów TTP w ciągu 30 dni od pierwszego podania leku; 2) obecność inhibitora neutralizującego ADAMTS13; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 5) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		3) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy; 6) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT). Badania wykonuje się: a) w przypadku pacjentów otrzymujących lek w ramach profilaktyki - nie rzadziej niż raz na 3 miesiące (za wyjątkiem badania z pkt. 2.1); b) w przypadku pacjentów otrzymujących lek do leczenia ostrych epizodów TTP – raz dziennie (za wyjątkiem badań z pkt. 2.1 i 2.2). 3. Ocena skuteczności leczenia 3.1. Wskaźniki efektywności 1) liczba ostrych epizodów TTP wśród osób otrzymujących leczenie profilaktycznie; 2) proporcja ostrych epizodów TTP odpowiadających na rADAMTS13 (w stosunku do nieodpowiadających), zdefiniowana jako brak potrzeby użycia innego środka zawierającego ADAMTS13; 3) czas do ustąpienia ostrego epizodu TTP po rozpoczęciu leczenia rADAMTS13, Definicja ostrego epizodu (poniższe kryteria muszą być spełnione łącznie): a) zmniejszenie liczby płytek o $\geq 50\%$ wartości wyjściowej lub $< 100\,000/\mu\text{l}$ oraz
--	--	--

		b) zwiększenie LDH > 2x wartości wyjściowej lub > 2x górnej granicy normy; 4) liczba podostrych epizodów TTP wśród osób otrzymujących leczenie profilaktycznie, Definicja podostręgo epizodu (muszą być spełnione co najmniej 2 kryteria, w tym co najmniej 1 laboratoryjne): a) zmniejszenie liczby płytek o $\geq 25\%$ wartości wyjściowej lub $< 150\ 000/\mu\text{l}$ lub b) zwiększenie aktywności LDH > 1,5x wartości wyjściowej lub > 1,5x górnej granicy normy lub c) wystąpienie objawów klinicznych wymienionych w pkt. 5.; 5) częstość występowania klinicznych objawów TTP: a) objawów neurologicznych (np. dezorientacja, dysfonia, dyzartria, ogniskowe lub ogólne objawy motoryczne, w tym drgawki); b) zaburzeń czynności nerek, zdefiniowanych jako wzrost stężenia kreatyniny w surowicy > 1,5 razy wartości wyjściowej; c) bólów brzucha; d) gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$; e) utrzymywanie się przewlekłego uczucia zmęczenia/senności. 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera 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 w tym przekazywania danych dotyczących wskaźników oceny skuteczności terapii zawartych w pkt 3. <i>Ocena skuteczności leczenia</i>; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---