Załącznik B.157.

**LECZENIE CHORYCH Z UOGÓLNIONĄ POSTACIĄ MIASTENII (G.70.0)**

|  |
| --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| W programie finansuje się leczenie następującymi substancjami:* + - 1. *rytuksymab,*
			2. *efgartigimod alfa,*
			3. *rawulizumab,*

zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.1. **Kryteria kwalifikacji**
	* + 1. wiek: 18 lat i powyżej;
			2. rozpoznanie miastenii uogólnionej (myasthenia gravis, MG), według Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA): klasa II, III lub IV;
			3. całkowity wynik w skali MG-działania życia codziennego (MG-ADL) ≥ 5, w tym minimum 50% uzyskanych punktów z objawów pozaocznych;
			4. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
			5. brak istotnych chorób współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
			6. wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią;
	1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii rytuksymabem**
		* 1. dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR, ARAB)

lub dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko białku związanemu z receptorem lipoproteiny o niskiej gęstości 4 (anty-LRP4) lub dodatni wynik przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśni kinazie tyrozynowej (MuSK)lub w przypadku pacjentów seronegatywnych stwierdzenie zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej wykazane w przeszłości lub obecnie w badaniu metodą elektrostymulacyjnej próby męczliwości (próbie miastenicznej) lub elektromiografii pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG)* + - 1. w przypadku pacjentów z uogólnioną miastenią MuSK-dodatnią rytuksymab można zastosować jako opcję terapeutyczną jeśli ich odpowiedź na immunoterapię jest niezadowalająca, tj. odpowiada nasileniu objawów jak w pkt. 1.
			2. w przypadku pacjentów AChR-dodatnich, LRP4-dodatnich lub seronegatywnych wysoka aktywność choroby, stwierdzona na podstawie spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:
				1. u pacjentów w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIb) pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego,
				2. utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie/przełom miasteniczny w ciągu poprzedniego roku pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego,
				3. utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) przez co najmniej 2 poprzednie lata pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego;
			3. brak przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu zgodnie z aktualną ChPL;
			4. u pacjentów seronegatywnych (bez AChRAb, MuSKAb, LRP4Ab) brak podstaw do rozpoznania genetycznie uwarunkowanego wrodzonego zespołu miastenicznego lub zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona

Kryteria kwalifikacji w punkcie 1 oraz 1.1. muszą być spełnione łącznie.* 1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia efgartigimodem alfa**
		+ 1. dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR);
			2. pacjenci objawowi pomimo leczenia miastenii i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano:
				1. leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu
				2. stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy
				3. utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia efgartigimodem

lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii,lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;* + - 1. brak przeciwwskazań do stosowania efgartigimodu alfa zgodnie z aktualną ChPL.

Kryteria kwalifikacji w punkcie 1 oraz 1.2. muszą być spełnione łącznie.Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia efgartigimodem alfa spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.* 1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia rawulizumabem**
		+ 1. dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR);
			2. pacjenci objawowi pomimo leczenia miastenii i w historii interwencji farmakologicznych odnotowano:
				1. leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami doustnymi przez co najmniej 6 miesięcy, w tym co najmniej 3 miesiące w dawce dobowej odpowiadającej co najmniej 30 mg prednizonu
				2. stosowanie dwóch leków z klasy niesteroidowych leków immunosupresyjnych, w tym jeden przez co najmniej 12 m-cy, drugi co najmniej 6 m-cy
				3. utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie wymagające terapii ratunkowej (IVIg lub plazmaferezy) / przełom miasteniczny w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie leczenia rawulizumabem,

lub udokumentowane przeciwwskazania do stosowania w/w terapii,lub brak tolerancji w/w terapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;* + - 1. brak przeciwwskazań do stosowania rawulizumabu zgodnie z aktualną ChPL;
			2. wykonanie szczepienia przeciw meningokokom, a w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom - profilaktyka antybiotykowa.

Kryteria kwalifikacji w punkcie 1 oraz 1.3. muszą być spełnione łącznie.Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia rawulizumabem spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.1. **Określenie czasu leczenia w programie**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu lekowego, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu lekowego określonymi w punkcie 3.1. **Kryteria wyłączenia z programu**
	* + 1. w przypadku terapii rytuksymabem brak skuteczności terapii definiowanej jako brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym oceniane co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie do 6 miesięcy;
			2. w przypadku terapii efgartigimodem alfa brak skuteczności terapii definiowanej jako brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, utrzymującej się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie;
			3. w przypadku terapii rawulizumabem brak skuteczności terapii definiowanej jako brak co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym oceniane co 4 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie co 6 miesięcy;
			4. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację leczenia;
			5. wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację leczenia;
			6. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;
			7. wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
			8. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.
2. **Zmiana leczenia**

Zmiana terapii z efgartigimodu alfa na rawulizumab oraz z rawulizumabu na efgartigimod alfa jest możliwa w przypadku:1. wystąpienia przeciwwskazań zgodnych z aktualną ChPL;
2. braku skuteczności opisanej w pkt. 3.;

przy założeniu spełnienia kryteriów kwalifikacji do danej terapii.Przy zmianie terapii do oceny skuteczności należy wziąć pod uwagę okres przed rozpoczęciem leczenia substancją, która stosowana była przed zmianą. | Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.1. **Dawkowanie rytuksymabu**

Leczenie inicjujące:Maksymalna dawka rytuksymabu (i.v.):* + - 1. 375 mg/m2 pow. ciała podawana co tydzień przez 4 kolejne tygodnie,

lub* + - 1. dwie dawki po 1 g w odstępie 2 tygodni.

Leczenie podtrzymujące:Maksymalna dawka rytuksymabu (i.v.):* + - 1. 375 mg/m2 pow. ciała,

lub* + - 1. 500 mg.

podawane w odstępach minimum 6 miesięcy.W uzasadnionych klinicznie przypadkach możliwe jest zastosowanie dawki inicjującej. 1. **Dawkowanie efgartigimodu alfa**

Zalecana dawka to 10 mg/kg masy ciała w postaci wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie.Kolejny cykl leczenia należy stosować zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta przy czym najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosi 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu.1. **Dawkowanie rawulizumabu**

a) maksymalna dawka nasycająca to 3000 mg podana 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. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia**
	* + 1. ocena stopnia nasilenia choroby przy wykorzystaniu kwestionariusza MG-ADL wraz z określeniem wartości w punkcie początkowym;
			2. w przypadku braku wcześniejszego wyniku oznaczenie statusu serologicznego miastenii;
			3. oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej;
			4. oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej;
			5. morfologia krwi z rozmazem;
			6. oznaczenie stężenia kreatyniny;
			7. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;

dotyczy terapii rytuksymabem:* + - 1. oznaczenie stężenia immunoglobulin IgG, IgM;
			2. oznaczenie poziomu limfocytów B CD19/CD20;
			3. badanie CRP;
			4. test na obecność HBsAg;
			5. oznaczenie poziomu przeciwciał anty-HBs, anty-HBc, anty-HCV;
			6. badanie ogólne moczu;
			7. test Quantiferon;
			8. badanie EKG;
			9. w przypadku pozytywnego wyniku testu na obecność HBsAg, anty-HBc, anty-HCV, Quantiferon konsultacja u specjalisty chorób zakaźnych;
1. **Monitorowanie leczenia**
	1. Każdorazowo przed podaniem rytuksymabu należy wykonać:
		* 1. oznaczenie stężenia immunoglobulin IgG, IgM;
			2. oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej;
			3. oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej;
			4. morfologia krwi z rozmazem;
			5. oznaczenie poziomu limfocytów B CD19/CD20;
			6. badanie CRP;
			7. test na obecność HBsAg;
			8. oznaczenie poziomu przeciwciał anty-HBs, anty-HBc, anty-HCV;
			9. badanie ogólne moczu;
			10. test ciążowy;
			11. badanie EKG;
			12. w przypadku pozytywnego wyniku testu na obecność HBsAg, anty-HBc, anty-HCV konsultacja u specjalisty chorób zakaźnych.

Ocenę skuteczności na podstawie redukcji stopnia nasilenia choroby przy wykorzystaniu kwestionariusza MG-ADL wykonuje się co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie co 6 miesięcy.* 1. Przed rozpoczęciem cyklu leczenia efgartigimodem alfa należy wykonać:
		+ 1. oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej;
			2. oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej;
			3. oznaczenie stężenia kreatyniny;
			4. morfologię krwi z rozmazem.

Maksymalnie 12 tygodni po rozpoczęciu pierwszego cyklu leczenia konsultacja neurologiczna z oceną konieczności podania drugiego cyklu leczenia.Oceny skuteczności leczenia na podstawie redukcji stopnia nasilenia choroby przy wykorzystaniu kwestionariusza MG-ADL dokonuje się po drugim i każdym kolejnym cyklu leczenia.Ocenę skuteczności leczenia należy wykonać po co najmniej 8 tygodniach od rozpoczęcia cyklu leczenia jednak nie później niż po 12 tygodniach.* 1. Przed podaniem rawulizumabu należy wykonać następujące badania:
		+ 1. oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej;
			2. oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej;
			3. oznaczenie stężenia kreatyniny;
			4. morfologia krwi z rozmazem.

Ocenę skuteczności na podstawie redukcji stopnia nasilenia choroby przy wykorzystaniu kwestionariusza MG-ADL należy wykonać co 4 miesiące w pierwszym roku leczenia a następnie co 6 miesięcy.1. **Monitorowanie programu**
	* + 1. ocena skuteczności:
			2. wskaźniki efektywności:
			3. zmiana wyniku w skali MG-ADL w stosunku do wartości w punkcie początkowym;
			4. ocena bezpieczeństwa
			5. monitorowanie działań niepożądanych;
			6. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
			7. 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 przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności:
			8. wynik w skali MG-ADL w punkcie początkowym,
			9. wynik w skali MG-ADL podczas oceny skuteczności;
			10. 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.
 |