Załącznik B.101.

**LECZENIE PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI LIPIDOWYMI (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| **W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie:**   * + - 1. **dorosłym pacjentom z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:**           1. ***alirokumabem,***          2. ***ewolokumabem,***          3. ***inklisiranem*,**       2. **dorosłym pacjentom z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:**          1. ***lomitapidem,***       3. **dorosłym pacjentom z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego:**          1. ***alirokumabem,***          2. ***ewolokumabem,***          3. ***inklisiranem,***   zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.   1. **Kryteria kwalifikacji**   Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3.) dla poszczególnych terapii.   * 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**      + 1. wiek 18 lat i powyżej;        2. brak hiperlipidemii wtórnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.3.;        3. brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej z wyjątkiem pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wymienione w podpunkcie 1.2.2.;        4. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;        5. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;        6. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;        7. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.   2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia**      1. **dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem**         1. potwierdzona diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network;         2. LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:            1. intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg   lub   * + - * 1. pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).     1. **dorosłych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lomitapidem**        1. potwierdzona diagnoza homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HoFH) na podstawie badania genetycznego;        2. brak innych postaci hipercholesterolemii;        3. spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia LDL aferezą, a w przypadku pacjentów już leczonych, spełnienie tych kryteriów w momencie rozpoczynania leczenia LDL aferezą;        4. zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;        5. kryteria kwalifikacji do leczenia LDL aferezą: LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:           1. intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80 mg lub rosuwastatyna 40 mg, a następnie atorwastatyna 40-80 mg lub rosuwastatyna 20-40 mg w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowane łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc   lub   * + - * 1. intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowane przez łącznie 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc   lub   * + - * 1. pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).     1. **dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego** **alirokumabem lub ewolokumabem lub inklisiranem**        1. LDL-C >100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:           1. intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem,   lub   * + - * 1. pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).       1. przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym:          1. wieńcowym:   z dodatkowo przebytym zawałem serca w wywiadzie  lub  wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach  lub  wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału,  lub  po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej,   * + - * 1. z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako:   choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.:  chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) <0,85  lub  przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych  lub  amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej  lub  choroba tętnic mózgowych, tj.:  przebyty udar mózgu niedokrwienny  lub  przemijający atak niedokrwienny (TIA)  lub  przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowowych.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również 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 – dotyczy każdej z terapii w programie.   1. **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 4.   1. **Zamiana leków**   W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych albo okoliczności wskazanych w pkt. 4.2., albo ze względu na bezpieczeństwo pacjenta dopuszcza się możliwość zamiany leków:   * + - * 1. alirokumab lub ewolokumab na inklisiran,   lub   * + - * 1. inklisiran na alirokumab lub ewolokumab.   Niedopuszczalna jest zamiana leków w obrębie tej samej grupy farmakoterapeutycznej, rozumiana jako zamiana leczenia alirokumabem na ewolokumab albo ewolokumabem na alirokumab.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * + 1. wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku;        2. brak skuteczności terapii:           1. w przypadku leczenia alirokumabem lub ewolokumabem: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach, a w przypadku leczenia inklisiranem: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach,   potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej:  w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z podpunktami 1.2.1., 1.2.3., (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3),  w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (z wyjątkiem zamiany leku opisanej w pkt. 3);   * + - * 1. w przypadku leczenia lomitapidem rozumiany jako:   redukcja stężenia LDL-C o < 40%, u pacjentów wymagających redukcji stężenia LDL-C o przynajmniej 40%, albo stężenie LDL-C wyższe niż 2 mmol/L u pacjentów wymagających mniejszej niż 40% redukcji stężenia LDL-C (w stosunku do wartości wyjściowej określonej w momencie włączenia do programu lekowego), po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca) - dotyczy pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LDL aferezą;  redukcja stężenia LDL-C o < 40%, u pacjentów wymagających redukcji stężenia LDL-C o przynajmniej 40% oraz zmniejszenie o mniej niż 50% liczby wymaganych zabiegów aferezy albo stężenie LDL-C wyższe niż 2 mmol/L u pacjentów wymagających mniejszej niż 40% redukcji stężenia LDL-C oraz zmniejszenie o mniej niż 50% liczby wymaganych zabiegów aferezy (w stosunku do wartości wyjściowej określonej przed rozpoczęciem procedury LDL aferezy), po pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach leczenia, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca) - dotyczy pacjentów, u których była stosowana LDL afereza w chwili włączenia do programu lekowego;   * + - 1. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;       2. okres ciąży lub karmienia piersią;       3. wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;       4. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;       5. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. | 1. **Dawkowanie**    1. **Alirokumab**   150 mg alirokumabu podawane co 2 tygodnie lub 300 mg alirokumabu podawane co 4 tygodnie (miesięcznie).   * 1. **Ewolokumab**   140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie.   * 1. **Inklisiran**   284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.  Dawki pominięte:  Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie krótszym niż 3 miesiące, należy podać inklisiran i kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem.  Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie przekraczającym 3 miesiące, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania – inklisiran należy podać po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.   * 1. **Lomitapid**   Zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. Po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 10 mg, zależnie od akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i tolerancji leku przez pacjenta, a następnie, w odstępach minimum 4 tygodni, do 20 mg, 40 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 60 mg.   1. **Modyfikacja dawkowania**   Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia**    * + 1. badanie lipidogramu;        2. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT);        3. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);        4. dodatkowo w przypadku terapii alirokumabem, ewolokumabem, inklisiranem:           1. oznaczenie stężenia kreatyniny oraz badanie eGFR,           2. oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej (CK);        5. dodatkowo w przypadku terapii lomitapidem:           1. wynik badania genetycznego potwierdzającego występowanie HoFH w wywiadzie,           2. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i fosfatazy alkalicznej (ALP),           3. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej,           4. oznaczenie stężenia albumin w surowicy krwi,           5. oznaczanie aktywności transpeptydazy gamma - glutamylowej (GGTP),           6. badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. 2. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**    * + 1. monitorowanie bezpieczeństwa leczenia - na każdej wizycie;        2. dodatkowo w przypadku terapii lomitapidem:           1. stężenie cholesterolu i trójglicerydów przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji,           2. w pierwszym roku leczenia należy wykonywać badania czynności wątroby (przynajmniej oznaczenie AlAT i AspAT) przed każdym zwiększeniem dawki lub co miesiąc, wybierając częstszą z tych opcji,           3. po pierwszym roku należy wykonywać badania czynności wątroby przynajmniej co 3 miesiące i przed każdym zwiększeniem dawki,           4. badania przesiewowe w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby (co roku). 3. **Monitorowanie skuteczności leczenia**    * + 1. badanie lipidogramu.   Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.  W przypadku leczenia:   * + - * 1. *alirokumabem* lub *ewolokumabem* - badanie lipidogramu wykonuje się po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy,         2. *inklisiranem* lub *lomitapidem* - badanie lipidogramu wykonuje się po 6 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy.  1. **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 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 wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:           1. zmiana stężenia LDL-C;           2. zmiana stężenia TC;           3. zmiana stężenia HDL;           4. zmiana stężenia trójglicerydów;           5. procentowy spadek liczby zabiegów LDL aferezy.        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. |