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 wywiadzielub wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniachlubwiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału,lubpo 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) <0,85lubprzebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowychlubamputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowejlubchoroba tętnic mózgowych, tj.:przebyty udar mózgu niedokrwiennylubprzemijający atak niedokrwienny (TIA)lubprzebyta 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.
 |