Załącznik B.49.

LECZENIE DOUSTNE STANÓW NADMIARU ŻELAZA W ORGANIZMIE (ICD-10 E.83.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
1. Kwalifikacja świadczeniobiorców do terapii Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Nadmiarów Żelaza w Organizmie powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. **2. Kryteria włączenia** 1) przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane częstymi transfuzjami (≥7 ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.; lub 2) przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane częstymi transfuzjami krwi (≥7 ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych), gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 2 do 5 r.ż.; lub 3) przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane nieczęstymi transfuzjami krwi (<7 ml/kg m.c. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych), gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku od 6 do 18 r.ż.; lub	**1. Leczenie początkowe** Leczenie deferazyroksem powinno być rozpoczynane po przetoczeniu około 20 jednostek (około 100 ml/kg m.c.) koncentratu krwinek czerwonych, lub gdy istnieją dane potwierdzające występowanie przewlekłego obciążenia żelazem (np. stężenie ferrytyny w surowicy > 1 000 µg/l). **1.1 Dawkowanie deferazyroksu** 1) lek podaje się 20 mg/kg m.c. na dobę z wyjątkiem: a) pacjentów wymagających obniżenia stężenia żelaza w organizmie i otrzymujących jednocześnie ponad 14 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg m.c. na miesiąc, u których można rozważyć podanie dawki początkowej 30 mg/kg m.c. na dobę, b) pacjentów niewymagających zmniejszenia stężenia żelaza w organizmie i otrzymujących jednocześnie mniej niż 7 ml koncentratu krwinek czerwonych/kg m.c. na miesiąc, u których możliwe jest obniżenie dawki początkowej deferazyroksu do 10 mg/kg m.c. na dobę. W każdym przypadku należy monitorować efekt leczenia i w przypadku braku jego skuteczności rozważyć zwiększenie dawki leku. 2) U pacjentów leczonych dotychczas skutecznie deferoksaminą można rozważyć podanie deferazyroksu w dawce początkowej odpowiadającej połowie dotychczasowej dawki	**1. Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu** 1) badanie podmiotowe i przedmiotowe: a) masa ciała, b) wysokość, c) powierzchnia ciała; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) parametry biochemiczne krwi: a) elektrolity, b) aktywność aminotransferaz, c) aktywność fosfatazy alkalicznej, d) aktywność dehydrogenazy mleczanowej, e) stężenie bilirubiny, f) poziom mocznika; 4) dwukrotne oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie ferrytyny, całkowita zdolność wiązania żelaza, stężenie żelaza, stężenie transferyny; 7) badanie ogólne moczu; 8) EKG; 9) stężenie hormonów: a) TSH, b) fT4; 10) objętość wątroby i śledziony mierzona w USG lub TK; 11) badanie okulistyczne (w tym badanie dna oka);

4) przewlekłe obciążenie żelazem spowodowane transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie u pacjentów w wieku pomiędzy 2 i 18 r.ż. ze schorzeniami wg klasyfikacji ICD-10:
   a) D46 - zespoły mielodysplastyczne (MDS),
   b) D55 - niedokrwistości hemolityczne,
   c) D57 - niedokrwistość sierpowatokrwinkowa,
   d) D61 - niedokrwistości aplastyczne, w tym:
      - zespół Diamonda- Blackfana,
      - anemia Fanconiego,
   e) D64 - inne bardzo rzadkie niedokrwistości wrodzone lub nabyte,
   f) Z94.8 - transplantacja innego narządu lub tkanki.

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie przed 18 r.ż. w ramach programu lekowego, po ukończeniu 18 r.ż. kontynuują leczenie pod warunkiem nie spełniania kryteriów wykluczenia.

3. Kryteria wykluczenia

1) nadwrażliwość na substancję czynną (deferazyroks) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
2) jednoczesne podawanie innych środków chelatujących żelazo;
3) pacjenci z klirensem kreatyniny < 60 ml/min;
4) pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (aktywność aminotransferaz wątrobowych przekraczająca 5 razy górną granicę normy);
5) pacjenci z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy lub galaktozy lub ciężkim niedoborem laktazy;
6) jednoczesne stosowanie produktów zaobojętniających zawierających glin.

deferoksaminy. Jeżeli obliczona w ten sposób dobowa dawka deferazyroksu będzie mniejsza niż 20 mg/kg m.c., należy bardzo uważnie monitorować efekt terapii i w przypadku jej niewystarczającej skuteczności zwiększyć dawkę deferazyroksu.

2. Leczenie podtrzymujące

1) Dostosowywanie dawki deferazyroksu należy przeprowadzać stopniowo, zmieniajac ją jednorazowo o 5 do 10 mg/kg m.c., w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i celów terapeutycznych (utrzymanie lub zmniejszenie obciążenia żelazem). W tym celu zaleca się comiesięczną kontrolę stężenia ferrytyny w surowicy, a w razie konieczności dostosowanie dawki deferazyroksu co 3 do 6 miesięcy w zależności od tendencji w stężeniu ferytyny w surowicy.
2) Nie zaleca się podawania dawek deferazyroksu powyżej 30 mg/kg m.c., ponieważ istnieje ograniczone doświadczenie z zastosowaniem dawek tej wysokości.
3) Jeżeli stężenie ferrytyny w surowicy zmniejszy się do wartości utrzymujących się poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia.
4) Dawkę deferazyroksu można zmniejszyć o 10 mg/kg m.c., jeśli klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy (< 90 ml/min.) lub stężenie kreatyniny w surowicy podczas dwóch kolejnych wizyt zwiększy się do wartości powyżej górnej granicy normy odpowiedniej dla wieku pacjenta.
5) Należy przerwać leczenie, jeśli po zmniejszeniu dawki wystąpi zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy > 33% powyżej wartości oznaczonych przed leczeniem lub klirens kreatyniny zmniejszy się poniżej dolnej granicy normy. Leczenie można wznowić w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej.
6) Można rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w przypadku nieprawidłowych wartości wskaźników czynności kanalików nerkowych lub w razie wystąpienia wskazań klinicznych. Jeśli pomimo zmniejszenia dawki

12) badanie kardiologiczne obejmujące echokardiografię;
13) badanie endokrynologiczne;
14) badanie słuchu.

2. Monitorowanie leczenia

Należy w sposób ciągły monitorować ilości przetaczanego koncentratu krwinek czerwonych.

2.1 Badania wykonywanie w trakcie leczenia

1) badanie podmiotowe i przedmiotowe:
   a) masa ciała – co 1 miesiąc,
   b) wysokość – co 3 miesiące,
2) morfologia krwi z rozmazem – co 1 miesiąc;
3) parametry biochemiczne krwi:
   a) elektrolity,
   b) aktywność aminotransferaz,
   c) aktywność fosfatazy alkalicznej,
   d) aktywność dehydrogenazy mleczanowej,
   e) aktywność gammaglutamylotranspeptydazy,
   f) stężenie bilirubiny,
   g) poziom mocznika,
   – co 2 tygodnie w trakcie pierwszego miesiąca leczenia, następnie co 1 miesiąc;
4) stężenie ferrytyny – co 1 miesiąc;
5) stężenie kreatyniny w surowicy – co 1 tydzień w trakcie pierwszego miesiąca leczenia lub po modyfikacji leczenia deferazyroksem, następnie co 1 miesiąc;
6) klirens kreatyniny (szacowany za pomocą wzoru Schwartza u dzieci) lub stężenie cystatyny C w surowicy – co 1 tydzień w trakcie pierwszego miesiąca leczenia lub po modyfikacji leczenia deferazyroksem, następnie co 1 miesiąc;
7) badanie ogólne moczu – co 1 miesiąc;
8) kontrola dodatkowych wskaźników czynności kanalików nerkowych – w razie potrzeby;

	i przerwy w podawaniu leku stężenie kreatyniny w surowicy pozostaje >33% powyżej wartości oznaczonej przed leczeniem i utrzymują się nieprawidłowe wartości innych wskaźników czynności nerek (np. proteinuria, zespół Fanconiego), pacjenta należy skierować do specjalisty nefrologa i można rozważyć dalsze badanie specjalistyczne (takie jak biopsja nerki). 7) Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia stałego, progresywnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy, którego nie można przypisać innym czynnikom. Po ustaleniu przyczyny nieprawidłowych wartości prób czynnościowych wątroby, lub po uzyskaniu prawidłowych wartości aktywności aminotransferaz, można rozważyć ostrożne wznowienie leczenia mniejszą dawką, ze stopniowym zwiększaniem dawki. 8) Jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ulegnie stałemu zmniejszaniu poniżej 500 µg/l, należy rozważyć przerwanie leczenia. **3. Sposób podawania** Do podania doustnego. Deferazyroks musi być przyjmowany raz na dobę na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Tabletki rozpuszczają się w wyniku rozmieszania w szklance wody, soku pomarańczowego lub jabłkowego (100 do 200 ml), aż do uzyskania jednolitej zawiesiny. Po zażyciu zawiesiny wszelkie resztki leku należy ponownie rozpuścić w niewielkiej ilości wody lub soku i wypić. Tabletek nie należy żuć ani połykać w całości.	9) EKG – co 3 miesiące; 10) stężenie hormonów: a) TSH, b) fT4, – co 6 miesięcy; 11) objętość wątroby i śledziony mierzona w USG lub TK – co 1 rok; 12) badanie okulistyczne (w tym badanie dna oka) – co 1 rok; 13) badanie słuchu – co 1 rok; 14) badanie kardiologiczne obejmujące echokardiografię – co 1 rok; 15) badanie endokrynologiczne – co 1 rok; 16) kontrola masy ciała, wzrostu i rozwoju seksualnego pacjentów – co 1 rok. **3. Monitorowanie programu** 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Uzupełnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące 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.