Załącznik B.44.

**LECZENIE CIĘŻKIEJ ASTMY ALERGICZNEJ IGE ZALEŻNEJ (ICD-10 J45.0) ORAZ CIĘŻKIEJ ASTMY EOZYNOFILOWEJ (ICD-10 J 82)**

|  |
| --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| Do leczenia biologicznego w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z rozpoznaną astmą ciężką. Wybór leku zależy od fenotypu i endotypu choroby i powinien być poprzedzony pogłębioną diagnostyką różnicową. W ocenie ciężkości astmy i fenotypu choroby należy posługiwać się aktualnymi wytycznymi GINA.1. **Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem**
	1. **Kryteria włączenia do programu:**
	2. pacjenci powyżej 6 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE;
	3. konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej , u dzieci w wieku 6–11 lat >400mcg lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego);
	4. dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, które stosują je przewlekle; u dzieci w wieku 6-11 lat - dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w roku mimo stosowania wziewnych glikokortykosteroidów;
	5. całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml;
	6. stwierdzenie jednoznacznej reaktywności *in vitro* na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml;
	7. spełnienie co najmniej 2 z poniższych kryteriów:
	8. objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1.5 pkt),
	9. hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy,
	10. incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości,
	11. utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV1 <80% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF>30%),
	12. pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę miniAQLQ<5.0 punktów u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej lub mini PAQLQ <5,0 punktów u dzieci w wieku 6-11 lat;
	13. masa ciała 20-150 kg;
	14. niepalenie tytoniu;
	15. wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy.
	16. **Przeciwwskazania:**
	17. nadwrażliwość na omalizumab lub substancje pomocnicze;
	18. występowanie chorób współistniejących powodujących ciężki przebieg astmy;
	19. ciąża;
	20. karmienie piersią;
	21. jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;
	22. przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. mepolizumabu, benralizumabu) – do 6 miesięcy od zakończenia terapii.
	23. **Kryteria wyłączenia:**
	24. wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia omalizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;
	25. niespełnienie kryteriów skuteczności leczenia:
2. ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy);
3. spełnienie 2 z 3 poniższych kryteriów:
	* poprawa kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ o ≥ 0,5 punktu (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem);
	* poprawa jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę miniAQLQ o ≥ 0,5 punktu u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, mini-PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem);
	* zmniejszenie dawki doustnego glikokortykosteroidu o ≥ 5 mg w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem);
	1. palenie tytoniu;
	2. niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;
	3. podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;
	4. wystąpienie któregokolwiek z przeciwskazań do stosowania omalizumabu.
	5. **Określenie czasu leczenia w programie:**

Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki omalizumabu leczenie zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku. (tj. tej samej substancji czynnej) stosowanego przed zawieszeniem terapii.W przypadku zajścia w ciążę leczenie omalizumabem zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni). Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby.U chorych, u których w okresie 12 miesięcy od dnia zawieszenia terapii nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli astmy, leczenie omalizumabem oraz udział w programie lekowym ulega zakończeniu. Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii omalizumaebm o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia. 1. **Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem lub benralizumabem**
	1. **Kryteria włączenia do programu:**
2. pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥350 komórek/µl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie;
3. konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego);
4. dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekle, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym;
5. natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1 <80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej;
6. objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ>1,5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ<5,0 punktów), mimo stosowanego leczenia;
7. wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii;
8. niepalenie tytoniu;
9. wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału;
10. wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.

W celu zapewnienia kontynuacji terapii, do programu włączani są również pacjenci powyżej 18 roku życia, którzy uprzednio byli skutecznie leczeni benralizumabem w ramach innego sposobu finansowania, w tym w badaniach klinicznych, we wskazaniu ciężkiej astmy, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria włączenia do programu oraz rozpoczęli leczenie przed 1 listopada 2019 r.* 1. **Przeciwwskazania:**
1. nadwrażliwość na mepolizumab lub benralizumab lub substancje pomocnicze;
2. ciąża;
3. karmienie piersią;
4. jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;
5. przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu) – do 6 miesięcy od zakończenia terapii.
	1. **Kryteria wyłączenia:**
6. wystąpienie zaostrzeń astmy (zdefiniowanych jak w pkt. 2. 1. 3) w okresie leczenia mepolizumabem lub benralizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;
7. u pacjentów, którzy przed włączeniem terapii mepolizumabem lub benralizumabem przyjmowali przewlekle systemowe GKS (nieprzerwanie przez minimum 6 miesięcy) brak redukcji dawki tych leków lub redukcja o <= 30%;
8. ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy);
9. brak poprawy kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy (wzrost ACQ o > lub = 0,5 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem));
10. brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę (spadek miniAQLQ o > lub = 0,5 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem));
11. palenie tytoniu;
12. niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;
13. podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;
14. wystąpienie któregokolwiek z przeciwwskazań do stosowania mepolizumabu lub benralizumabu;
15. w przypadku stwierdzenia zakażenia pasożytniczego opornego na leczenie- zawiesić leczenie mepolizumabem lub benralizumabem do momentu wyleczenia.
	1. **Określenie czasu leczenia w programie**

Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki mepolizumabu lub benralizumabu leczenie zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku (tj. tej samej substancji czynnej) stosowanego przed zawieszeniem terapii. Po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki benralizumabu zawiesza się też leczenie w programie u pacjentów, którzy byli przed włączeniem do programu leczeni benralizumabem w ramach innego sposobu finansowania, w tym w badaniach klinicznych przed 1 listopada 2019 roku. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku (tj. tej samej substancji czynnej) stosowanego przed zawieszeniem terapii.W przypadku zajścia w ciążę leczenie mepolizumabem lub benralizumabem zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni). Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby.U chorych, u których w okresie 12 miesięcy od dnia zawieszenia terapii nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli astmy, leczenie mepolizumabem lub benralizumabem oraz udział w programie lekowym ulega zakończeniu.Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii mepolizumabem lub benralizumabem o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia. | * + 1. **Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem**

Omalizumab podawany jest w dawce od 75 do 600 mg w 1 do 4 wstrzyknięć. Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu przy schemacie dawkowania co 2 tygodnie.Szczegółowy schemat dawkowania określony na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) należy odczytać z tabel dawkowania zawartych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.* + 1. **Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej**
1. **mepolizumabem**

Mepolizumab podawany jest w dawce 100 mg podskórnie co 4 tygodnie.Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.1. **benralizumabem**

Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego).Zalecana dawka benralizumabu dla pacjentów, którzy kontynuują leczenie po okresie zawieszenia w programie wynosi 30 mg we wstrzyknięciach podskórnych co 8 tygodni, jeśli czas od ostatniej dawki leku przed zawieszeniem był ≤ 8 tygodni. Jeśli czas od ostatniej dawki leku był > 8 tygodni to zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego).Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut. | 1. **Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem**
	1. **Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:**
2. całkowite stężenie IgE (aktualny wynik – ważność badań maksymalnie 4 tygodnie);
3. test *in vitro* (opcjonalnie);
4. pomiar masy ciała;
5. punktowe testy skórne lub swoiste IgE (mogą być z dokumentacji medycznej);
6. kwestionariusz kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 1 tydzień);
7. test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, mini-PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie);
8. spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF;
9. morfologia krwi i badania biochemiczne:
	1. stężenie kreatyniny,
	2. stężenie mocznika,
	3. stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
	4. stężenie AIAT,
	5. stężenie AspAT,
10. próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.

**Ponadto przeprowadzana jest:**1. ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;
2. analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekle w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;
3. analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.
	1. **Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz w okresie zawieszenia – co 4-6 tygodni:**
4. spirometria lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF;
5. kwestionariusz kontroli astmy ACQ;
6. test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, mini-PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (co 4 tygodnie w okresie leczenia, co 4-6 tygodni w okresie zawieszenia);
7. ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu.
	1. **Monitorowanie leczenia:**

**Po 24, 52, 104 i każdym kolejnym 52 tygodniu leczenia od decyzji o kontynuowaniu leczenia wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:**1. kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu – 1 tydzień);
2. test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, mini-PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (ważność testu – 2 tygodnie);
3. spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF;
4. morfologia krwi i badania biochemiczne:
	* + 1. stężenie kreatyniny,
			2. stężenie mocznika,
			3. stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
			4. stężenie AIAT,
			5. stężenie AspAT,
5. próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.

**Ponadto przeprowadzana jest:**1. ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;
2. analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekle w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;
3. analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.
4. **Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem lub benralizumabem**
	1. **Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:**
5. spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego;
6. morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne (ważność badań 4 tygodnie):

a) stężenie kreatyniny,b) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),c) stężenie AIAT,d) stężenie AspAT;1. próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym;
2. kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu 1 tydzień);
3. test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie);
4. badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie zakażeń pasożytniczych.

**Ponadto przeprowadzana jest:**1. ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;
2. analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekle w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;
3. analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.
	1. **Badania przeprowadzane przed każdym podaniem mepolizumabu lub benralizumabu zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz w okresie zawieszenia leczenia – co 4-6 tygodni:**
4. spirometria lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego;
5. ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu,
6. kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu 1 tydzień);
7. test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (ważność testu – 2 tygodnie);
	1. **Monitorowanie leczenia:**

**Po 24., 52., 104. oraz każdym kolejnym 52. tygodniu leczenia od decyzji o kontynuowaniu leczenia, wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:**1. spirometria lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego;
2. morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne:
	1. stężenie kreatyniny,
	2. CRP,
	3. stężenie AIAT,
	4. stężenie AspAT.
3. kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu – 1 tydzień);
4. test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (ważność testu – 2 tygodnie);
5. próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.

**Ponadto przeprowadzana jest:**1. ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;
2. analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekle w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;
3. analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.
4. **Monitorowanie programu:**
5. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
6. uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT)) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
7. 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.
 |