Załącznik B.75.

**LECZENIE AKTYWNEJ POSTACI ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWEGO ZAPALENIA NACZYŃ (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW**  **W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE**  **W RAMACH PROGRAMU** |
| Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.  **1. Kryteria kwalifikacji:**   1. wiek 18 lat i więcej; 2. rozpoznanie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA); 3. ciężka lub uogólniona postać choroby, czyli choroba przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów lub z zagrożeniem życia; 4. wysoka aktywność choroby (2.1.); 5. nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (2.2.).   Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Do programu można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postaciami ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń, niezależnie od wartości BVAS i poziomu przeciwciał ANCA, które z uwagi na ciężki przebieg choroby grożą znacznym pogorszeniem stanu zdrowia - po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).  **2. Definicje:**  **2.1. Wysoka aktywność choroby to:**   1. co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, w tym występowanie co najmniej 1 objawu dużego aktywnej choroby oraz obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy   lub   1. co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy, ciężki stan ogólny chorego w ocenie lekarza oraz konieczność długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów (min. 6 miesięcy) w dawce większej jak 10 mg na dobę w przeliczeniu na prednizon, która niesie ze sobą duże ryzyko działań niepożądanych.   **2.2. Nieskuteczność terapii standardowej to:**   1. brak poprawy definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby w skali BVAS/WG o co najmniej 50% po 3 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego   albo   1. utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako obecność co najmniej 1 dużego lub 3 małych objawów aktywnej choroby w skali BVAS/WG po 6 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego,   albo   1. wczesny nawrót choroby definiowany jako nawrót dotychczasowych objawów lub wystąpienie nowych potwierdzony wzrostem aktywności choroby w skali BVAS/WG ≥ 3 w trakcie pierwszych 6 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego remisję,   albo   1. częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych.   **2.3. Standardowe leczenie indukujące remisję to:**   1. cyklofosfamid podawany doustnie w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 200 mg/dobę) przez 3-6 miesięcy   lub   1. cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach po 0,75 g/m2 powierzchni ciała co 4 tygodnie przez 6 miesięcy,   lub   1. cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach 15 mg/kg masy ciała (max. 1,2 g; 3 pulsy co 2 tygodnie, następnie 3-6 pulsów co 3 tygodnie)   - w skojarzeniu z odpowiednimi dawkami glikokortykosteroidów.  Dawki cyklofosfamidu mogą być odpowiednio zmodyfikowane w przypadku:   1. upośledzenia funkcji nerek   lub   1. wieku > 60 lat,   lub   1. polekowej cytopenii.   **2.4. Standardowe leczenie podtrzymujące remisję to:**   1. azatiopryna w dawce 2 mg/kg/dobę   lub   1. metotreksat w dawce 25 mg/tydzień,   lub   1. leflunomid w dawce 20 mg/dobę,   lub   1. mykofenolan mofetylu w dawce 3 g/dobę   - jeśli nie ma przeciwwskazań i zalecane dawki są dobrze tolerowane; w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów (prednizon ≤7,5 mg/dobę).  **2.5. Przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję to:**   1. nadwrażliwość na cyklofosfamid; 2. udokumentowane działania niepożądane cyklofosfamidu; 3. choroby powodujące zastój w drogach żółciowych; 4. czynne zakażenia; 5. ciąża.   **2.6. Adekwatna odpowiedź na leczenie to:**  uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby definiowanej jako występowanie < 3 małych objawów aktywnej choroby ze skali BVAS/WG, odpowiadających na umiarkowane zwiększenie dawki glikokortykosteroidów i niewymagających innej modyfikacji leczenia, stwierdzone podczas wizyty monitorującej skuteczność rytuksymabu po 6 miesiącu terapii.  **3. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów**  Do programu włączani są pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni rytuksymabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP), pod warunkiem, że spełniali kryteria włączenia do programu przed zastosowaniem leku, wykazano w tym czasie skuteczność podawanego leku zgodnie z kryteriami programu i włączenie do programu będzie umożliwiać zachowanie ciągłości leczenia.  W przypadku przerwy w leczeniu dłuższej niż 6 miesięcy chory wymaga ponownej kwalifikacji do programu.  **4. Kryteria wyłączenia z programu:**   1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach od podania rytuksymabu; 2. nadwrażliwość na substancję czynną rytuksymab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3. ciąża; 4. okres karmienia piersią; 5. aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze o ciężkim przebiegu; 6. infekcja wirusem HIV; 7. aktywna gruźlica; 8. przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C; 9. zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 3 miesięcy; 10. znaczne obniżenie odporności, m.in. 11. hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl),   lub   1. niedobór IgA (IgA <10 mg/dl); 2. choroba nowotworowa (obecnie lub w okresie ostatnich 5 lat): 3. po lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym niezależnie od kategorii uzyskanej odpowiedzi   lub   1. po leczeniu o założeniu radykalnym, którym nie uzyskano całkowitej remisji choroby; 2. ciężka niewydolność serca (klasa IV NYHA) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca; 3. zaawansowana niewydolność płuc, nerek lub wątroby - niewynikająca z przebiegu GPA/MPA.   **5. Kryteria zakończenia leczenia w programie:**  uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach od podania rytuksymabu.  **6. Kryteria wznowienia leczenia pacjentów w  programie:**  Pacjent, u którego zakończono leczenie w programie z powodu spełnienia kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie, a u którego stwierdzono nawrót choroby (wzrost w skali BVAS/WG do wartości co najmniej 3 punktów), jest włączany do programu bez wstępnej kwalifikacji. | Dawkowanie i sposób podawania rytuksymabu – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.  W trakcie i po zakończeniu podawania rytuksymabu zalecane jest stosowanie standardowego leczenia podtrzymującego remisję.  Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem.  Kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia rytuksymabem oraz 12 miesięcy po jego zakończeniu. | **1. Badania przy kwalifikacji do programu:**   1. określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; 2. badanie ogólne moczu; 3. dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 4. morfologia krwi z rozmazem; 5. OB; 6. aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7. aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 8. białko C-reaktywne (CRP); 9. kreatynina; 10. eGFR; 11. przeciwciała anty-HCV; 12. przeciwciała anty-HBc; 13. obecność antygenu HBs; 14. przeciwciała anty-HIV; 15. przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA); 16. stężenie immunoglobulin: 17. IgG, 18. IgM, 19. IgA; 20. EKG; 21. RTG lub TK klatki piersiowej (do 1 miesiąca przed kwalifikacją); 22. Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy.   **2. Monitorowanie leczenia rytuksymabem.**  **2.1. Pacjenta poddaje się ocenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii po 90 i 180 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia rytuksymabem wykonując następujące badania:**   1. badanie ogólne moczu; 2. morfologia krwi z rozmazem; 3. aminotransferaza alaninowa (AlAT); 4. aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 5. eGFR; 6. kreatynina.   **2.2. Oprócz badań wymienionych w pkt 2.1 po 180 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia rytuksymabem należy wykonać następujące badania:**   1. określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; 2. dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 3. OB; 4. białko C-reaktywne (CRP); 5. przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA); 6. stężenie immunoglobulin: 7. IgG, 8. IgM, 9. IgA; 10. EKG; 11. RTG klatki piersiowej lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza).   **3. Badania przy wznowieniu leczenia rytuksymabem:**   1. określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; 2. badanie ogólne moczu; 3. dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 4. morfologia krwi z rozmazem; 5. OB; 6. aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7. aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 8. białko C-reaktywne (CRP); 9. kreatynina; 10. eGFR; 11. przeciwciała anty-HCV; 12. obecność antygenu HBs; 13. stężenie immunoglobulin: 14. IgG, 15. IgM, 16. IgA; 17. EKG; 18. RTG lub TK klatki piersiowej (do 3 miesiąca przed podaniem leku).   **4.** **Monitorowanie programu**  1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;  2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.  Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ. |