Załącznik B.55.

**LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10: K51)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU**  **W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE**  **W RAMACH PROGRAMU** |
| W ramach programu lekowego finansowane są następujące terapie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG):   * + - 1. **infliksymab;**       2. **wedolizumab;**       3. **tofacytynib;**       4. **ustekinumab;**       5. **filgotynib;**       6. **ozanimod;**       7. **upadacytynib;**       8. **mirikizumab.**   Dopuszcza się zamianę infliksymabu albo wedolizumabu albo tofacytynibu albo ustekinumabu albo filgotynibu albo ozanimodu albo upadacytynibu albo mirikizumabu w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych objawów niepożądanych lub nietolerancji leczenia lub braku odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej w punkcie 3. poniżej. W momencie zmiany leczenia w ramach programu lekowego nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych, o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna.  W ramach programu lekowego nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.   1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie**    * + 1. wiek od 6 lat życia w przypadku infliksymabu albo wiek od 18 lat w przypadku wedolizumabu lub tofacytynibu lub ustekinumabu lub filgotynibem lub ozanimodu lub upadacytynibu lub mirikizumabu;        2. pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG (ocena ≥6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 lat albo ocena ≥35 punktów w skali PUCAI u osób w wieku <18 lat):           1. hospitalizowani z powodu ciężkiego rzutu choroby z niedostateczną odpowiedzią na 3-5 dniowe dożylne leczenie kortykosteroidami lub przeciwwskazaniem do takiego leczenia   lub   * + - * 1. z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6‐merkaptopuryną (6‐MP) lub azatiopryną (AZA)   lub   * + - * 1. nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6‐merkaptopuryną (6‐MP) lub azatiopryną (AZA)   lub   * + - * 1. mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6‐merkaptopuryną (6‐MP) lub azatiopryną (AZA)   lub   * + - * 1. z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6‐merkaptopuryną (6‐MP) lub azatiopryną (AZA);       1. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;       2. brak przeciwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);       3. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;       4. zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL (jeśli dotyczy).   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem albo wedolizumabem albo tofacytynibem albo ustekinumabem albo filgotynibem albo ozanimodem albo upadacytynibem albo mirikizumabem, którzy byli leczeni 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.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Po podaniu ostatniej dawki w terapii indukcyjnej należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu skali Mayo albo PUCAI. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.  Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI.   * + - 1. infliksymab          1. terapia indukcyjna: 6 tygodni,          2. leczenie podtrzymujące infliksymabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo lub PUCAI;       2. wedolizumab          1. terapia indukcyjna: 6 tygodni (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylnej),          2. leczenie podtrzymujące wedolizumabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona do 14 tygodnia od rozpoczęcia terapii, a następnie co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo;       3. tofacytynib          1. terapia indukcyjna: 8 tygodni, z możliwością wydłużenia o dodatkowe 8 tygodni w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszych 8 tygodni leczenia,          2. leczenie podtrzymujące tofacytynibem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;       4. ustekinumab          1. terapia indukcyjna: 16-24 tygodni (dawka inicjująca w formie infuzji dożylnej, kolejne dawki w formie iniekcji podskórnej),          2. leczenie podtrzymujące ustekinumabem w postaci podskórnej może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;       5. filgotynib          1. terapia indukcyjna: 10 tygodni, z możliwością wydłużenia o dodatkowe 12 tygodni w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszych 10 tygodni leczenia,          2. leczenie podtrzymujące filgotynibem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzana co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo;       6. ozanimod          1. terapia indukcyjna: 10 tygodni,          2. leczenie podtrzymujące ozanimodem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;       7. upadacytynib          1. terapia indukcyjna: 8 – 16 tygodni,          2. leczenie podtrzymujące upadacytynibem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo;       8. mirikizumab          1. terapia indukcyjna: 12 tygodni, z możliwością wydłużenia o dodatkowe 12 tygodni w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia, okres leczenia indukcyjnego może maksymalnie wynosić 24 tygodnie,          2. leczenie podtrzymujące mirikizumabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo,          3. ponowna indukcja: w przypadku pacjentów, u których stwierdzono utratę odpowiedzi terapeutycznej podczas leczenia podtrzymującego mirikizumabem możliwe jest ponowne podanie mirikizumabu w infuzji dożylnej co 4 tygodnie (łącznie 3 dawki). Jeśli dodatkowa terapia dożylna przyniesie korzyści kliniczne, pacjenci mogą wznowić podawanie podskórne.  1. **Zakończenie leczenia w programie**    * + 1. stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI;        2. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;        3. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;        4. wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;        5. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu w opinii lekarza prowadzącego;        6. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. | 1. **Dawkowanie**   Dawkowanie infliksymabu, wedolizumabu, tofacytynibu, ustekinumabu, filgotynibu, ozanimodu, upadacytynibu, mirikizumabu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).   1. **Modyfikacje dawkowania**   Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną CHPL. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem, upadacytynibem, filgotynibem oraz ozanimodem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów;        2. aminotransferaza alaninowa (AlAT);        3. aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);        4. bilirubina – w przypadku ozanimodu lub mirikizumabu;        5. kreatynina;        6. białko C‐reaktywne;        7. badanie ogólne moczu;        8. test Quantiferon;        9. antygen HBs oraz przeciwciała anty-HBcAg total;        10. przeciwciała anty HCV;        11. badanie w kierunku wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);        12. stężenie elektrolitów w surowicy;        13. RTG klatki piersiowej (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);        14. EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych pacjentów);        15. badanie endoskopowe;        16. posiew kału w kierunku bakterii i grzybów;        17. badanie kału na toksynę *Clostridioides Difficile*;        18. lipidogram (całkowity cholesterol, HDL i LDL) oraz trójglicerydy przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem lub upadacytynibem lub filgotynibem;        19. kalprotektyna;        20. określenie początkowej wartości wskaźnika Mayo u dorosłych albo PUCAI u dzieci i młodzieży. 2. **Monitorowanie leczenia**    1. **Monitorowanie leczenia infliksymabem**   W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:   * + - 1. ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu od podania pierwszej dawki w częściowej skali Mayo lub skali PUCAI;       2. ocena stopnia aktywności choroby między 6 a 14 tygodniem od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo lub w skali PUCAI;       3. morfologia krwi obwodowej;       4. CRP.   W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AlAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii albo ocenę w skali PUCAI przynajmniej co 16 tygodni.   * 1. **Monitorowanie leczenia wedolizumabem**   W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:   * + - 1. ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu w częściowej skali Mayo;       2. ocena efektywności terapii indukcyjnej w 14 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo;       3. morfologia z krwi obwodowej z rozmazem;       4. CRP.   W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AlAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 16 tygodni. W przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym i podawania preparatu w domu, można odstępy między powyższymi badaniami wydłużyć maksymalnie do 24 tygodni.   * 1. **Monitorowanie leczenia tofacytynibem**   W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania:   * + - 1. ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 4 tygodniu w częściowej skali Mayo;       2. ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 8 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo;       3. morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych w 2 i 4 tygodniu (modyfikacja leczenia w przypadku leukopenii lub spadku stężenia hemoglobiny);       4. morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), AspAT, AlAT, stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, stężenie kreatyniny w surowicy w 8 tygodniu.   W przypadku wykrycia hiperlipidemii dalsze postepowanie zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.  Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania laboratoryjne z wyłączeniem lipidogramu oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać po każdych kolejnych 12 tygodniach (± 2 tyg.).   * 1. **Monitorowanie leczenia ustekinumabem**   W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca po zakończeniu leczenia indukcyjnego jest zobowiązany wykonać następujące badania:   * + - 1. ocena efektywności terapii indukcyjnej na podstawie pełnej oceny w skali Mayo;       2. morfologia z krwi obwodowej z rozmazem;       3. CRP.   W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AlAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 12 tygodni. W przypadku leczenia podtrzymującego preparatem podskórnym i podawania preparatu w domu, można odstępy między powyższymi badaniami wydłużyć maksymalnie do 24 tygodni.   * 1. **Monitorowanie leczenia filgotynibem**   W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania:   * + - 1. ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 4 tygodniu w częściowej skali Mayo;       2. ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 10 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo;       3. oznaczenie stężenia hemoglobiny, bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofili) oraz limfocytów w 2 i 4 tygodniu (modyfikacja leczenia w przypadku leukopenii);       4. morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), AspAT, AlAT, stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, stężenie kreatyniny w surowicy w 10 tygodniu.   W przypadku wykrycia hiperlipidemii dalsze postepowanie zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.  Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania laboratoryjne z wyłączeniem lipidogramu oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać po każdych kolejnych 12 tygodniach leczenia.   * 1. **Monitorowanie leczenia ozanimodem**   W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania:   * + - 1. ocena stopnia aktywności choroby w 5 tygodniu w częściowej skali Mayo;       2. ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 10 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo;       3. morfologię krwi z rozmazem wraz z oznaczeniem bezwzględnej liczby limfocytów w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia (w razie potwierdzenia bezwzględnej liczby limfocytów <0,2 × 109/l należy przerwać leczenie ozanimodem do czasu, gdy stężenie limfocytów powróci do poziomu >0,5 × 109/l, wówczas można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ozanimodem);       4. stężenia aminotransferaz i stężenie bilirubiny w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia.   Jeżeli terapia jest kontynuowana dłużej niż 12 miesięcy, powyższe badania laboratoryjne oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać nie rzadziej niż co 6 miesięcy.   * 1. **Monitorowanie leczenia upadacytynibem**   W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania:   * + - 1. ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 4 tygodniu w częściowej skali Mayo;       2. ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 8 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo;       3. morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów w 2 i 4 tygodniu;       4. morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), AspAT, AlAT, stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, stężenie kreatyniny w surowicy w 8 tygodniu.   W przypadku wykrycia hiperlipidemii dalsze postepowanie zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.  Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania laboratoryjne oraz ocenę Mayo bez endoskopii należy powtarzać po każdych kolejnych 12 tygodniach (± 2 tyg.).   * 1. **Monitorowanie leczenia mirikizumabem**   W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania:   * + - 1. ocena stopnia aktywności choroby w 4 i 8 tygodniu w częściowej skali Mayo;       2. ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 12 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo;       3. AlAT i AspAT oraz bilirubina co miesiąc podczas terapii indukcyjnej;       4. CRP, morfologia z krwi obwodowej w 4, 8 i 12 tygodniu.   W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać AlAT i AspAT oraz bilirubinę co 1-4 miesiące zgodnie ze standardową praktyką postępowania z pacjentami i stosownie do wskazań klinicznych, a także morfologię krwi obwodowej, CRP i ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 12 tygodni.   * 1. **Optymalizacja leczenia**   W celu optymalizacji leczenia oraz oceny ryzyka wtórnej utraty skuteczności leczenia infliksymabem, wedolizumabem, lub ustekinumabem lub mirikizumabem, można wykonać oznaczenie poziomu leku przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi, jednak nie częściej niż dwa razy w roku.  Ponadto można wykonać oznaczanie kalprotektyny w kale, jednak nie częściej niż cztery razy do roku w trakcie trwania leczenia.  Decyzję dotyczącą wykonania powyższych badań diagnostycznych i oznaczeń mających na celu optymalizację leczenia podejmuje świadczeniodawca.   * 1. **Monitorowanie skuteczności leczenia**   Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wskaźników skuteczności terapii finansowanych w programie, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, tj.:   * odpowiedź na leczenie rozumiana jako spadek w całkowitej skali Mayo o co najmniej 3 pkt, w tym o co najmniej 1 punkt w endoskopowej skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI – ocena na koniec okresu indukcji; * remisja kliniczna rozumiana jako liczba luźnych stolców na poziomie normalnym oraz nieobecność krwawień z odbytu (wynik 0 w skali PRO-2) bez konieczności stosowania steroidów, bez konieczności leczenia chirurgicznego, w przypadku gdy lek był stosowany nieprzerwanie przez 12 miesięcy – ocena co 12 miesięcy +/- 4 tygodnie od początku leczenia; * brak odpowiedzi na leczenie rozumiany jako brak spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie (powyżej) na koniec okresu leczenia indukcyjnego; * utrata skuteczności leczenia rozumiana jako konieczność zmiany leczenia u osób, które miały odpowiedź na leczenie indukcyjne - ocena co najmniej raz na 12 miesięcy +/- 4 tygodnie od początku leczenia; * konieczność leczenia chirurgicznego oceniana co najmniej raz na 12 miesięcy +/- 4 tygodnie od początku leczenia; * wystąpienie istotnych działań niepożądanych rozumiane jako konieczność zaprzestania terapii danym lekiem z powodu działań niepożądanych - ocena co najmniej raz na 12 miesięcy +/- 4 tygodnie od początku leczenia.  1. **Monitorowanie programu**    * + 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;        2. uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt *2.10 Monitorowanie skuteczności leczenia* dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu 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 NFZ. |