Załącznik B.75.

**LECZENIE CHORYCH NA AKTYWNĄ POSTAĆ ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWE ZAPALENIE NACZYŃ (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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.).        6. brak przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.   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/WG 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).   1. **Definicje**    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.   1. **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   lub   * + - 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   lub   * + - 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   lub   * + - 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.   1. **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.   1. **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   lub   * + - 1. rutyksymab w leczeniu podtrzymującym należy podawać w dwóch wlewach dożylnych po 500 mg w odstępie dwóch tygodni, po których podaje się wlew dożylny 500 mg co 6 miesięcy. Pacjenci powinni otrzymywać rytuksymab przez co najmniej 24 miesiące po osiągnieciu po osiągnieciu adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem (brak klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych). W przypadku pacjentów mogących podlegać większemu ryzyku nawrotu, lekarze powinni rozważyć dłuższy, trwający do 5 lat, czas leczenia podtrzymującego rytuksymabem.   - jeśli nie ma przeciwwskazań i zalecane dawki są dobrze tolerowane; w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów (prednizon ≤7,5 mg/dobę).   * 1. **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. **Adekwatna odpowiedź na leczenie to:**      + 1. w przypadku leczenia indukcyjnego rytuksymabem – brak klinicznych objawów aktywnej choroby, definiowany jako BVAS/WG = 0, stwierdzony podczas wizyty monitorującej skuteczność leku po 180 (+/- 14) dniach od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego;        2. w przypadku leczenia podtrzymującego rytuksymabem – brak klinicznych objawów aktywnej choroby, definiowany jako BVAS/WG = 0, stwierdzany podczas wizyt monitorujących skuteczność leku co 180 (+/- 14) dni od rozpoczęcia do zakończenia leczenia podtrzymującego rytuksymabem.  1. **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.   1. **Kryteria zakończenia leczenia w programie**    * + 1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem po 180 dniach (±14) od podania;        2. w przypadku skutecznego leczenia indukcyjnego rytuksymabem z następowym leczeniem podtrzymującym lekiem innym niż rytuksymab - uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 180 dniach (±14) od rozpoczęcia terapii indukcyjnej rytuksymabem;        3. w przypadku skutecznego leczenia indukcyjnego i podtrzymującego rytuksymabem - uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem po 180 dniach (±14) od jego rozpoczęcia i utrzymanie adekwatnej odpowiedzi po każdych 180 dniach (±14) od rozpoczęcia do zakończenia leczenia podtrzymującego rytuksymabem;        4. w przypadku skutecznego leczenia indukcyjnego rytuksymabem i nieskutecznego następowego leczenia podtrzymującego rytuksymabem - uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem po 180 dniach (±14) od jego rozpoczęcia i nawrót aktywnej choroby po okresie remisji, wymagający zastosowania leczenia indukcyjnego, do którego doszło w trakcie terapii podtrzymującej rytuksymabem;        5. pojawienie się przeciwwskazań do stosowania rytuksymabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 2. **Kryteria wznowienia leczenia pacjentów w programie**    * + 1. pacjent, u którego zakończono leczenie w programie z powodu spełnienia kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne lub podtrzymujące rytuksymabem (zgodnie z kryteriami zakończenia leczenia w programie opisanymi w pkt. 4.2 lub pkt 4.3.), a u którego stwierdzono nawrót choroby (wzrost w skali BVAS/WG do wartości co najmniej 3 punktów), może mieć wznowione leczenie w programie bez wstępnej kwalifikacji;        2. pacjent, u którego zakończono leczenie w programie z innych powodów niż spełnienie kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie (w tym zgodnie z kryteriami zakończenia leczenia w programie opisanymi w pkt. 4.1. lub 4.4.), u którego stwierdzono nawrót choroby (wzrost w skali BVAS/WG do wartości co najmniej 3 punktów) musi przejść ponowną kwalifikację do programu;        3. do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą oraz okresem karmienia piersią. | Dawkowanie i sposób podawania **rytuksymabu** – zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.  Po indukcji remisji w wyniku stosowania rytuksymabu zalecane jest stosowanie leczenia podtrzymującego remisję.  Leczenie podtrzymujące rytuksymabem w ramach programu można rozpocząć po potwierdzeniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem (ocena przeprowadzona po 180 dniach (±14) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego rytuksymabem), jednak nie wcześniej niż 16 tygodni po podaniu ostatniego wlewu leku. | 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:            1. IgG,            2. IgM,            3. IgA;        17. EKG;        18. RTG lub TK klatki piersiowej (do 1 miesiąca przed kwalifikacją);        19. Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy. 2. **Monitorowanie leczenia rytuksymabem**    1. **Pacjenta poddaje się ocenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii po 90 i 180 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego 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. **Oprócz badań wymienionych w pkt 2.1 po 180 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego 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:            1. IgG,            2. IgM,            3. IgA;         7. EKG;         8. RTG klatki piersiowej lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza).    3. W trakcie leczenia podtrzymującego rytuksymabem pacjenta poddaje się ocenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii co 180 dni (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego rytuksymabem wykonując badania opisane w pkt. 2.1 oraz 2.2. 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. przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA);        14. stężenie immunoglobulin:            1. IgG,            2. IgM,            3. IgA;        15. EKG;        16. RTG lub TK klatki piersiowej (do 3 miesiąca przed podaniem leku).   Na podstawie wyników badań zgromadzonych w SMPT, w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) dokonuje analizy wskaźników odpowiedzi na leczenie, w tym:  adekwatna odpowiedź na leczenie indukcyjne rytuksymabem  adekwatna odpowiedź na leczenie podtrzymujące rytuksymabem  Dane gromadzone są w SMPT i analizowane przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.   1. **Monitorowanie programu**    * + 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia;        2. uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT), w tym wskaźniki odpowiedzi na leczenie, 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. |