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.).   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).   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   - jeśli nie ma przeciwwskazań i zalecane dawki są dobrze tolerowane; w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów (prednizon ≤7,5 mg/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 ryruksymab przez co najmniej 24 miesiące po osiągnieciu remisji (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.   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. 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.  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 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.            1. hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl),   lub   * + - * 1. niedobór IgA (IgA <10 mg/dl);       1. choroba nowotworowa (obecnie lub w okresie ostatnich 5 lat):          1. 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;       1. ciężka niewydolność serca (klasa IV NYHA) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca;       2. zaawansowana niewydolność płuc, nerek lub wątroby - niewynikająca z przebiegu GPA/MPA.  1. **Kryteria zakończenia leczenia w programie**   Uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach od podania rytuksymabu.   1. **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 na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.  Po indukcji remisji w wyniku stosowania rytuksymabu zalecane jest stosowanie leczenia podtrzymującego remisję. | 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 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 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. **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:            1. IgG,            2. IgM,            3. IgA;        14. EKG;        15. RTG lub TK klatki piersiowej (do 3 miesiąca przed podaniem leku). 4. **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) 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. |