Załącznik B.32.

**LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBĄ LEŚNIOWSKIEGO – CROHNA (ICD-10: K50)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW**  **W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| W ramach programu lekowego finansowane są następujące terapie choroby Leśniowskiego–Crohna (ChL-C):   * + - 1. *infliksymab;*       2. *adalimumab;*       3. *wedolizumab;*       4. *ustekinumab;*       5. *upadacytynib.*   Dopuszcza się zamianę infliksymabu albo adalimumabu albo wedolizumabu albo ustekinumabu albo upadacytynibu 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 w przypadku terapii infliksymabem w postaci dożylnej lub adalimumabem albo wiek od 18 lat w przypadku terapii infliksymabem w postaci podskórnej lub ustekinumabem lub wedolizumabem lub upadacytynibem;        2. ciężka lub umiarkowana, czynna postać ChL-C (wynik w skali PCDAI ≥30 punktów w przypadku pacjentów od 6 lat do momentu ukończenia 18 lat albo wynik w skali CDAI >220 punktów u dorosłych pacjentów) przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami, lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi inhibitorami TNF alfa, lub przy występowaniu przeciwwskazań lub objawów nietolerancji takiego leczenia   lub  pacjenci z ChL-C cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne - niezależnie od nasilenia choroby (leczenie wedolizumabem lub ustekinumabem lub upadacytynibem wyłącznie po wcześniejszym niepowodzeniu anty-TNF w tej grupie pacjentów)  lub  pacjenci po odcinkowej resekcji jelita z powodu ChL-C, u których badanie endoskopowe wykonane w ramach nadzoru wykazało zmiany zapalne w okolicy zespolenia (≥ 2 punktów w skali Rutgeertsa) lub w innych odcinkach jelita, pomimo stosowanego leczenia immunosupresyjnego lub po przerwaniu leczenia immunosupresyjnego z powodu powikłań lub nietolerancji – wyłącznie w przypadku leczenia infliksymabem lub adalimumabem;   * + - 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 lub z aktualnymi wytycznymi European Crohn´s and Colitis Organisation (ECCO) lub Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) (jeśli dotyczy).   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem albo adalimumabem albo wedolizumabem albo ustekinumabem albo upadacytynibem, 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 PCDAI albo CDAI. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną przechodzą do leczenia podtrzymującego.  Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI< 30 punktów.   * + - 1. infliksymab          1. terapia indukcyjna: 6 tygodni (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylnej),          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 wskaźnik CDAI lub PCDAI;       2. adalimumab          1. terapia indukcyjna: 12 tygodni,          2. leczenie podtrzymujące adalimumabem 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 wskaźnik CDAI lub PCDAI;       3. ustekinumab          1. terapia indukcyjna: 16-24 tygodni (dawka inicjująca w formie infuzji dożylnej, kolejne dawki w formie iniekcji podskórnej),          2. leczenie podtrzymujące ustekinumabem 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 wskaźnik CDAI;       4. wedolizumab          1. terapia indukcyjna: 6 tygodni, z możliwością dodatkowego podania leku w 10 tygodniu w przypadku braku odpowiedzi na leczenie (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 co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o wskaźnik CDAI;       5. upadacytynib          1. terapia indukcyjna: 12 – 24 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 wskaźnik CDAI.  1. **Zakończenie leczenia w programie**    * + 1. stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie wskaźnika CDAI o co najmniej 70 punktów oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI < 30 punktów;        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, adalimumabu, wedolizumabu, ustekinumabu, upadacytynibu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej ChPL lub w aktualnych rekomendacjach ECCO lub PTG-E.   1. **Modyfikacje dawkowania**   Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną ChPL lub z aktualnymi rekomendacjami ECCO lub PTG-E. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia**    * + 1. morfologia krwi obwodowej, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów;        2. aminotransferaza alaninowa (AlAT);        3. aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);        4. kreatynina;        5. białko C-reaktywne;        6. badanie ogólne moczu;        7. test Quantiferon;        8. antygen HBs;        9. przeciwciała anty HCV;        10. antygen wirusa HIV(HIV Ag/Ab Combo);        11. stężenie elektrolitów w surowicy;        12. RTG klatki piersiowej (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);        13. EKG z opisem (wymagane wyłącznie u dorosłych pacjentów);        14. anty HBc total;        15. określenie początkowej wartości wskaźnika CDAI u dorosłych albo PCDAI u dzieci i młodzieży;        16. lipidogram (całkowity cholesterol, HDL i LDL) oraz trójglicerydy przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem. 2. **Monitorowanie terapii infliksymabem lub adalimumabem lub ustekinumabem lub wedolizumabem lub upadacytynibem**    * + 1. po zakończeniu leczenia indukcyjnego świadczeniodawca wykonuje u pacjenta następujące badania: morfologia krwi obwodowej (w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do leczenia upadacytynibem – morfologia krwi z rozmazem z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów), CRP, AlAT i AspAT, dodatkowo w przypadku leczenia upadacytynibem wykonuje się oznaczenia stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów. Wtedy też należy przeprowadzić ocenę wskaźnika CDAI albo PCDAI (jeśli dotyczy dzieci);        2. w leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej (w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do leczenia upadacytynibem – morfologię krwi z rozmazem z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów), CRP, AlAT i AspAT oraz stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów (wyłącznie w przypadku upadacytynibu) oraz ocenę CDAI albo PCDAI (jeśli dotyczy dzieci) 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.   W celu optymalizacji leczenia biologicznego oraz oceny ryzyka wtórnej utraty skuteczności leczenia, można wykonać oznaczenie poziomu leku biologicznego przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi, jednak nie częściej niż dwa razy w roku.  Dodatkowo można wykonać oznaczanie kalprotektyny w kale, jednak nie częściej niż dwa razy do roku w trakcie trwania leczenia.  Ponadto można wykonać ileokolonoskopię i/lub badanie techniką rezonansu magnetycznego ramach monitorowania skuteczności leczenia. Badanie wykonywane nie częściej niż raz do roku w trakcie wszystkich lat 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 stwierdzenie spadku aktywności CDAI o co najmniej 70 pkt oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej albo zmniejszenie wskaźnika PCDAI o co najmniej 12,5 punktów względem wartości początkowej oraz PCDAI < 30 punktów – ocena na koniec okresu leczenia indukcyjnego; * remisja kliniczna rozumiana jako CDAI poniżej 150 pkt albo PCDAI < 30 punktów, przy jednoczesnym braku konieczności stosowania steroidów i braku leczenia chirurgicznego, w przypadku gdy oceniany 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 *3. 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. |