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

lub1. 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

albo1. 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,

albo1. 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,

albo1. 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

lub1. 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

lub1. wieku > 60 lat,

lub1. polekowej cytopenii.

**2.4. Standardowe leczenie podtrzymujące remisję to:** 1. azatiopryna w dawce 2 mg/kg/dobę

lub1. metotreksat w dawce 25 mg/tydzień,

lub1. 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

lub1. 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. |