

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
<p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i więcej;</li> <li>rozpoznanie ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA);</li> <li>ciężka lub uogólniona postać choroby, czyli choroba przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów lub z zagrożeniem życia;</li> <li>wysoka aktywność choroby (2.1.);</li> <li>nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (2.2.).</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postaciami ziarniniakowości 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 ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).</p>	<p>Dawkowanie i sposób podawania rytuksymabu – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>W trakcie i po zakończeniu podawania rytuksymabu zalecane jest stosowanie standardowego leczenia podtrzymującego remisję.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem.</p> <p>Kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia rytuksymabem oraz 12 miesięcy po jego zakończeniu.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG;</li> <li>badanie ogólne moczu;</li> <li>dobowa proteinuria (jeśli dotyczy);</li> <li>morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>OB;</li> <li>aminotransferaza alaninowa (AlAT);</li> <li>aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</li> <li>białko C-reaktywne (CRP);</li> <li>kreatynina;</li> <li>eGFR;</li> <li>przeciwciała anti-HCV;</li> <li>przeciwciała anti-HBc;</li> <li>obecność antygenu HBs;</li> <li>przeciwciała anti-HIV;</li> <li>przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA);</li> <li>stężenie immunoglobulin: <ol style="list-style-type: none"> <li>IgG,</li> <li>IgM,</li> <li>IgA;</li> </ol> </li> <li>EKG;</li> <li>RTG lub TK klatki piersiowej (do 1 miesiąca przed kwalifikacją);</li> <li>Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy.</li> </ol>

**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

lub

- 2) 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

albo

- 2) 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,

albo

- 3) wczesny nawrót choroby definiowany jako nawrót dotychczasowych objawów lub wystąpienie nowych potwierdzony wzrostem aktywności choroby w skali BVAS/WG  $\geq 3$  w trakcie pierwszych 6 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego remisję,

albo

- 4) częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje

**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:
  - a) IgG,
  - b) IgM,
  - c) 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;

<p>się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych.</p> <p><b>2.3. Standardowe leczenie indukujące remisję to:</b></p> <p>1) cyklofosfamid podawany doustnie w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 200 mg/dobę) przez 3-6 miesięcy</p> <p>lub</p> <p>2) cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach po 0,75 g/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 4 tygodnie przez 6 miesięcy,</p> <p>lub</p> <p>3) 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)</p> <p>- w skojarzeniu z odpowiednimi dawkami glikokortykosteroidów.</p> <p>Dawki cyklofosfamidu mogą być odpowiednio zmodyfikowane w przypadku:</p> <p>a) upośledzenia funkcji nerek</p> <p>lub</p> <p>b) wieku &gt; 60 lat,</p> <p>lub</p> <p>c) polekowej cytopenii.</p> <p><b>2.4. Standardowe leczenie podtrzymujące remisję to:</b></p> <p>1) azatiopryna w dawce 2 mg/kg/dobę</p> <p>lub</p> <p>2) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień,</p> <p>lub</p> <p>3) leflunomid w dawce 20 mg/dobę,</p> <p>lub</p> <p>4) mykofenolan mofetylu w dawce 3 g/dobę</p> <p>- jeśli nie ma przeciwwskazań i zalecane dawki są dobrze tolerowane; w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów (prednizon ≤7,5 mg/dobę).</p>		<p>5) OB;</p> <p>6) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>7) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>8) białko C-reaktywne (CRP);</p> <p>9) kreatynina;</p> <p>10) eGFR;</p> <p>11) przeciwciała anty-HCV;</p> <p>12) obecność antygenu HBs;</p> <p>13) stężenie immunoglobulin:</p> <p>a) IgG,</p> <p>b) IgM,</p> <p>c) IgA;</p> <p>14) EKG;</p> <p>15) RTG lub TK klatki piersiowej (do 3 miesiąca przed podaniem leku).</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</p> <p>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.</p> <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>
--	--	--

**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;

<p>5) aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze o ciężkim przebiegu;</p> <p>6) infekcja wirusem HIV;</p> <p>7) aktywna gruźlica;</p> <p>8) przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C;</p> <p>9) zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 3 miesięcy;</p> <p>10) znaczne obniżenie odporności, m.in.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) hipogammaglobulinemia (IgG &lt;400 mg/dl), lub</li><li>b) niedobór IgA (IgA &lt;10 mg/dl);</li></ul> <p>11) choroba nowotworowa (obecnie lub w okresie ostatnich 5 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) po lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym niezależnie od kategorii uzyskanej odpowiedzi lub</li><li>b) po leczeniu o założeniu radykalnym, którym nie uzyskano całkowitej remisji choroby;</li></ul> <p>12) ciężka niewydolność serca (klasa IV NYHA) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca;</p> <p>13) zaawansowana niewydolność płuc, nerek lub wątroby - niewynikająca z przebiegu GPA/MPA.</p> <p><b>5. Kryteria zakończenia leczenia w programie:</b> uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach od podania rytuksymabu.</p> <p><b>6. Kryteria wznowienia leczenia pacjentów w programie:</b> 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.</p>		
--	--	--