

## 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 ziarniniakowatości 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>1) wiek 18 lat i więcej;</li> <li>2) rozpoznanie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA);</li> <li>3) ciężka lub uogólniona postać choroby, czyli choroba przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów lub z zagrożeniem życia;</li> <li>4) wysoka aktywność choroby (2.1.);</li> <li>5) 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 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).</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>1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG;</li> <li>2) badanie ogólne moczu;</li> <li>3) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy);</li> <li>4) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>5) OB;</li> <li>6) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</li> <li>7) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</li> <li>8) białko C-reaktywne (CRP);</li> <li>9) kreatynina;</li> <li>10) eGFR;</li> <li>11) przeciwciała anti-HCV;</li> <li>12) przeciwciała anti-HBc;</li> <li>13) obecność antygenu HBs;</li> <li>14) przeciwciała anti-HIV;</li> <li>15) przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA);</li> <li>16) stężenie immunoglobulin:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) IgG,</li> <li>b) IgM,</li> <li>c) IgA;</li> </ol> </li> <li>17) EKG;</li> <li>18) RTG lub TK klatki piersiowej (do 1 miesiąca przed kwalifikacją);</li> <li>19) 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;

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
- lub
- 2) cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach po 0,75 g/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 4 tygodnie przez 6 miesięcy,
- lub
- 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)
- w skojarzeniu z odpowiednimi dawkami glikokortykosteroidów.

Dawki cyklofosfamidu mogą być odpowiednio zmodyfikowane w przypadku:

- a) upośledzenia funkcji nerek
- lub
- b) wieku > 60 lat,
- lub
- c) polekowej cytopenii.

### 2.4. Standardowe leczenie podtrzymujące remisję to:

- 1) azatiopryna w dawce 2 mg/kg/dobę
- lub
- 2) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień,
- lub
- 3) leflunomid w dawce 20 mg/dobę,
- lub
- 4) 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).

- 5) OB;
- 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT);
- 7) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
- 8) białko C-reaktywne (CRP);
- 9) kreatynina;
- 10) eGFR;
- 11) przeciwciała anti-HCV;
- 12) obecność antygenu HBs;
- 13) stężenie immunoglobulin:
  - a) IgG,
  - b) IgM,
  - c) IgA;
- 14) EKG;
- 15) 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.

<p><b>2.5. Przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję to:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) nadwrażliwość na cyklofosfamid;</li><li>2) udokumentowane działania niepożądane cyklofosfamidu;</li><li>3) choroby powodujące zastój w drogach żółciowych;</li><li>4) czynne zakażenia;</li><li>5) ciąża.</li></ol> <p><b>2.6. Adekwatna odpowiedź na leczenie to:</b> uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby definiowanej jako występowanie &lt; 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.</p> <p><b>3. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów</b> 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.</p> <p>W przypadku przerwy w leczeniu dłuższej niż 6 miesięcy chory wymaga ponownej kwalifikacji do programu.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach od podania rytuksymabu;</li><li>2) nadwrażliwość na substancję czynną rytuksymab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li><li>3) ciąża;</li><li>4) okres karmienia piersią;</li></ol>		
--	--	--

<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>		
--	--	--