Załącznik B.135.

**LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBĄ ŚRÓDMIĄŻSZOWĄ PŁUC (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie:   * + - 1. Nintedanibem pacjentom z chorobą śródmiąższową płuc:   przebiegającą z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD),  związanej z twardziną układową (SSc-ILD),   * + - 1. Rytuksymabem pacjentom z chorobą śródmiąższową płuc (ośrodki reumatologiczne)   przebiegającą z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD) w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej,  związanej z twardziną układową (SSc-ILD),   * + - 1. Tocilizumabem pacjentom z chorobą śródmiąższową płuc (ośrodki reumatologiczne):   związanej z twardziną układową (SSc-ILD),  zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.  Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych lub Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Śródmiąższowych Płuc, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.  Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody jednego z Zespołów, o którym mowa powyżej.   1. **Kryteria kwalifikacji**   Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2.) dla poszczególnych terapii.   * 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji:**  1. wiek 18 lat i powyżej, 2. rozpoznanie choroby śródmiąższowej płuc na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR), 3. FVC ≥ 40% wartości należnej, 4. pojemność dyfuzyjna płuc TLco powyżej 30% wartości należnej, 5. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym, 6. zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktów Leczniczych (ChPL) – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym, 7. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań umożliwiająca w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii, 8. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne ChPL, 9. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL.    1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia:**   1.2.1. pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową nintedanibem lub rytuksymabem lub tocilizumabem:   1. rozpoznanie twardziny układowej (SSc) zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR, 2. spełnienie jednego z poniższych kryteriów a-c:    * + - 1. zmiany włókniste w badaniu TKWR zajmują co najmniej 10% objętości płuc oraz udokumentowano:   spadek wartości FVC o co najmniej 10%,  lub  spadek wartości FVC o co najmniej 5% i spadek wartości TLCO o co najmniej 15%,  pomimo terapii mykofenolanem mofetylu lub cyklofosfamidem, jeśli ich zastosowanie nie jest przeciwwskazane oraz nie istnieją ograniczenia dotyczące ich stosowania, z których każdy stosowany był zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami przez okres co najmniej 6 miesięcy lub krócej w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych,  lub   * + - * 1. zmiany włókniste w badaniu TKWR zajmują co najmniej 10% objętości płuc oraz wartość FVC stanowi < 70% wartości należnej,   lub   * + - * 1. zmiany włókniste w badaniu TKWR zajmują co najmniej 20% objętości płuc.   1.2.2. pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc przebiegającą z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD) nintedanibem lub rytuksymabem:   1. rozpoznanie w przypadku nintedanibu: 2. układowej choroby tkanki łącznej, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR (ustalonym w ośrodkach reumatologicznych) – kwalifikacji dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych,   lub   1. przewlekłego zapalenia płuc z nadwrażliwości lub sarkoidozy lub idiopatycznego niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc lub niesklasyfikowanego idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc lub niesklasyfikowanej śródmiąższowej choroby płuc zgodnie z aktualnymi rekomendacjami (ustalonym w ośrodkach pulmonologicznych) – kwalifikacji dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Śródmiąższowych Płuc, 2. rozpoznanie w przypadku rytuksymabu: 3. układowej choroby tkanki łącznej, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR (ustalonym w ośrodkach reumatologicznych) – kwalifikacji dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, 4. spełnienie jednego z poniższych kryteriów a-c: 5. zmiany o typie włóknienia w badaniu TKWR zajmują co najmniej 10% objętości płuc oraz udokumentowano w okresie ostatnich 24 m-cy:   – spadek wartości FVC o co najmniej 10%,  lub  – spadek wartości FVC o co najmniej 5% oraz spadek wartości TLCO o co najmniej 15%,  lub  – spadek wartości FVC o co najmniej 5% oraz progresję włóknienia płuc w badaniu TKWR,  lub  – spadek wartości FVC o co najmniej 5% oraz nasilenie objawów klinicznych,  lub  – progresję włóknienia płuc w badaniu TKWR oraz nasilenie objawów klinicznych,  pomimo stosowania leczenia uznawanego za odpowiednie lub rekomendowanego dla danej postaci ILD, jeśli jego zastosowanie nie jest przeciwwskazane oraz nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania, które stosowane było przez okres co najmniej 3–6 miesięcy lub krócej w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych, lub w razie braku odpowiedniego lub rekomendowanego leczenia bezpośrednio po stwierdzeniu fenotypu postępującego włóknienia  lub   1. zmiany o typie włóknienia w badaniu TKWR zajmują co najmniej 10% objętości płuc oraz wartość FVC stanowi < 70% wartości należnej,   lub   1. zmiany o typie włóknienia w badaniu TKWR zajmują co najmniej 20% objętości płuc.   Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym 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**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu przedstawionymi w punkcie 3.  W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.  W przypadku przerwy w leczeniu wynoszącej 6 miesięcy i więcej, schemat monitorowania (kolumna III pkt 2 podpunkty 1-4) należy ponowić jak w przypadku pacjentów rozpoczynających terapię.   1. **Kryteria wyłączenia z programu** 2. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie definiowany jako bezwzględne obniżenie FVC o co najmniej 10% w ciągu pierwszych 12 miesięcy (±3 miesiące) leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach (±3 miesiące), potwierdzone w dwóch badaniach spirometrycznych wykonanych w odstępie co najmniej 2 tygodni, 3. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia, 4. okres ciąży lub karmienia piersią, 5. wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia, 6. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, 7. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. 8. **Kryteria ponownego włączenia do programu** 9. pacjent, u którego leczenie nintedanibem, lub rytuksymabem lub tocilizumabem zastosowane zgodnie z zapisami programu, zostało wstrzymane z powodu stabilizacji procesu chorobowego, może być ponownie włączony do programu bez kwalifikacji, 10. do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta. Ponowne włączenie pacjenta do leczenia w programie nie wymaga wykonania badań kwalifikacyjnych. Decyzję o ponownym włączeniu podejmuje Zespół Koordynacyjny lub lekarz prowadzący, 11. w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, w przypadku zaprzestania podawania substancji czynnej finansowanej w programie z powodu spełnienia przez pacjenta kryterium braku adekwatnej odpowiedzi określonego w pkt. 3.1, jeśli w opinii lekarza prowadzącego brak terapii nintedanibem lub rytuksymabem lub tocilizumabem może zagrażać zdrowiu i życiu pacjenta z powodu szybszej progresji choroby, a jednocześnie brak jest innej refundowanej terapii, jaką pacjent mógłby być skutecznie leczony, lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych lub Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Śródmiąższowych Płuc o wyrażenie zgody na ponowne włączenie pacjenta do programu lekowego. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego ponowne zastosowanie substancji czynnej, podczas leczenia którą stwierdzono brak adekwatnej odpowiedzi w przeszłości, nie jest możliwe. | 1. **Dawkowanie**    1. **Nintedanib**   **Maksymalna dawka dobowa:** 300 mg,  W przypadku pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową, u których mykofenolan mofetylu jest dobrze tolerowany i nie jest przeciwwskazany, nintedanib należy podawać w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w rekomendowanej dawce. Mykofenolan mofetylu, jeśli jest dobrze tolerowany i nie jest przeciwwskazany, powinien być kontynuowany także po wstrzymaniu terapii nintedanibem.  Decyzja o leczeniu nintedanibem w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym lub lekami cytotoksycznymi lub klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby lub lekami biologicznymi lub innymi lekami będącymi inhibitorami kinaz, które są wskazane i wymagane u danego pacjenta z uwagi na układową chorobę tkanki łącznej, w tym twardziny układowej, zgodnie z rekomendacjami i aktualną wiedzą medyczną należy do lekarza reumatologa prowadzącego leczenie pacjenta z uwzględnieniem korzyści i ryzyka leczenia skojarzonego.  Decyzja o leczeniu nintedanibem w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym lub lekami cytotoksycznymi lub klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby lub lekami biologicznymi lub innymi lekami będącymi inhibitorami kinaz, które jest wskazane i uznane za odpowiednie u danego pacjenta zgodnie z rekomendacjami lub aktualną wiedzą medyczną z uwagi na chorobę śródmiąższową płuc, należy do lekarza pulmonologa prowadzącego leczenie pacjenta z uwzględnieniem korzyści i ryzyka leczenia skojarzonego.  U pacjentów, u których leczenie mykofenolanem mofetylu nie jest dobrze tolerowane lub jest przeciwwskazane oraz leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi nie jest wskazane lub jest przeciwwskazane lub nie jest dobrze tolerowane, nintedanib zgodnie z decyzją lekarza reumatologa lub pulmonologa prowadzącego leczenie, może być podawany w monoterapii.   * 1. **Rytuksymab**   Cykl leczenia rytuksymabem składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg każda podawanych w odstępie 2 tygodni. Kolejne cykle, w zależności od odpowiedzi klinicznej, mogą być podawane w odstępie nie krótszym niż 6 m-cy od podania drugiej infuzji poprzedniego cyklu.  W sytuacjach szczególnych, za zgodą Zespołu Koordynacyjnego, dopuszcza się możliwość prowadzenia terapii skojarzonej rytuksymab + nintedanib.   * 1. **Tocilizumab**   Tocilizumab w postaci dożylnej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce nie większej niż 8 mg/kg masy ciała.  Zalecana maksymalna dawka tocilizumabu w postaci podskórnej wynosi 162 mg, podawane podskórnie raz w tygodniu.  Ewentualne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między podaniami leku prowadzone zgodnie z aktualną wiedzą medyczną lub rekomendacjami.  W sytuacjach szczególnych, za zgodą Zespołu Koordynacyjnego, dopuszcza się możliwość prowadzenia terapii skojarzonej tocilizumab + nintedanib.   1. **Modyfikacja dawkowania**   Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia** 2. oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB) (do decyzji lekarza), 3. oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), 4. badanie morfologii krwi z rozmazem (u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem wraz z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów), 5. oznaczenie stężenia kreatyniny/GFR w surowicy, 6. oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, 7. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), 8. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), 9. oznaczenie stężenia NT-proBNP (do decyzji lekarza) – dotyczy kwalifikacji do leczenia SSc-ILD, 10. oznaczenie stężenia czynnika reumatoidalnego RF – dotyczy kwalifikacji do leczenia PF-ILD, 11. oznaczenie miana p/ciał aCCP (dotyczy kwalifikacji do PF-ILD), 12. oznaczenie miana p/ciał c-ANCA i p-ANCA (dotyczy kwalifikacji do PF-ILD), 13. oznaczenie miana p/ciał przeciwjądrowych (ANA) met. IF, a w przypadku wyniku dodatniego oznaczenie profilu ANA, 14. oznaczenie profilu ANA obejmującego min. anty-Scl-70, przeciwciała antycentromerowe i przeciwko polimerazie RNA III - dotyczy kwalifikacji do leczenia SSc-ILD, 15. badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza), 16. badanie kapilaroskopowe – dotyczy kwalifikacji do leczenia SSc-ILD, 17. badanie elektrokardiograficzne (EKG), 18. badanie ECHO serca, 19. badanie spirometryczne (maksymalnie do 3 m-cy przed kwalifikacją), 20. badanie wskaźnika transferu płucnego dla CO (TLco) (maksymalnie do 3 m-cy przed kwalifikacją), 21. badanie TK wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej (TKWR) (maksymalnie do 12 m-cy przed kwalifikacją), 22. badanie gazometrii krwi lub pulsoksymetria, 23. konsultacja pulmonologiczna lub reumatologiczna (do decyzji lekarza), 24. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym), 25. dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia nintedanibem:     1. oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy,     2. oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT),     3. oznaczenie wskaźnika INR, 26. dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia rytuksymabem:     1. test IGRA,     2. oznaczenie antygenu HBs,     3. oznaczenie przeciwciał anty- Hbc,     4. oznaczenie przeciwciał anty-HCV,     5. oznaczenie antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo),     6. oznaczenie stężenia IgG, IgM, IgA, 27. dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia tocilizumabem:     1. test IGRA,     2. oznaczenie antygenu HBs,     3. oznaczenie przeciwciał anty- Hbc,     4. oznaczenie antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo),     5. oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów. 28. **Monitorowanie leczenia** 29. badania laboratoryjne     * + - 1. badanie morfologii krwi z rozmazem (u pacjentów leczonych tocilizumabem wraz z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów),           2. oznaczenie stężenia kreatyniny/GFR w surowicy,           3. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT),           4. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT),           5. dodatkowo w przypadku leczenia nintedanibem:   oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy,  oznaczenie wskaźnika INR,  oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT),   * + - * 1. dodatkowo w przypadku leczenia rytuksymabem:   oznaczenie stężenia IgG, IgM, IgA,   * + - * 1. dodatkowo w przypadku leczenia tocilizumabem:   oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów.  Wymienione badania powinny być wykonywane po 1 miesiącu (±15 dni), po 3 miesiącach (±1 miesiąc) i po 6 miesiącach (±1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia nintedanibem lub po 6 miesiącach (±1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia rytuksymabem lub po 3 miesiącach (±1 miesiąc) i po 6 miesiącach (±1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia tocilizumabem.  Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe należy powtarzać po każdych kolejnych 6 miesiącach (±3 miesiące).   1. badania czynnościowe układu oddechowego:    * + - 1. badanie spirometryczne,          2. badanie wskaźnika transferu płucnego dla CO (TLco),          3. badanie gazometrii krwi lub pulsoksymetria.   Wymienione badania powinny być wykonywane po każdych 12 miesiącach (±3 miesiące) od rozpoczęcia leczenia.   1. badanie obrazowe płuc:    * + - 1. badanie TKWR klatki piersiowej.   Badanie należy wykonać po 12 miesiącach (±3 miesiące) od rozpoczęcia leczenia. W przypadku kontynuacji leczenia w programie, decyzja o terminie kolejnego badania należy do lekarza prowadzącego;   1. badania układu krążenia:    * + - 1. badanie elektrokardiograficzne (EKG) po każdych 6 miesiącach (±3 miesiące),          2. badanie ECHO serca po każdych 12 miesiącach (±3 miesiące).   Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.  Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny co 12 miesięcy. Dane gromadzone są w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym chorych na chorobę śródmiąższową płuc w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej lub Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Śródmiąższowych Płuc, który podsumowuje wyniki leczenia chorych na śródmiąższowe choroby płuc nie związane z chorobą układową tkanki łącznej na koniec każdego roku.   1. **Monitorowanie programu** 2. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 3. uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt.2; 4. przekazywanie informacji sprawozdawczo rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ. |