Załącznik B.44.

**LECZENIE CIĘŻKIEJ ASTMY ALERGICZNEJ IGE ZALEŻNEJ (ICD-10 J45.0) ORAZ CIĘŻKIEJ ASTMY EOZYNOFILOWEJ (ICD-10 J 82)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| Do leczenia biologicznego w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z rozpoznaną astmą ciężką. Wybór leku zależy od fenotypu i endotypu choroby i powinien być poprzedzony pogłębioną diagnostyką różnicową. W ocenie ciężkości astmy i fenotypu choroby należy posługiwać się aktualnymi wytycznymi GINA.   1. **Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem**    1. **Kryteria włączenia do programu:**    2. pacjenci powyżej 6 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE;    3. konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej , u dzieci w wieku  6–11 lat >400mcg lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego);    4. dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, które stosują je przewlekle; u dzieci w wieku 6-11 lat - dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w roku mimo stosowania wziewnych glikokortykosteroidów;    5. całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml;    6. stwierdzenie jednoznacznej reaktywności *in vitro* na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml;    7. spełnienie co najmniej 2 z poniższych kryteriów:    8. objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1.5 pkt),    9. hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy,    10. incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości,    11. utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV1 <80% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF>30%),    12. pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę miniAQLQ<5.0 punktów u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej lub mini PAQLQ <5,0 punktów u dzieci w wieku 6-11 lat;    13. masa ciała 20-150 kg;    14. niepalenie tytoniu;    15. wykluczenie innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy.    16. **Przeciwwskazania:**    17. nadwrażliwość na omalizumab lub substancje pomocnicze;    18. występowanie chorób współistniejących powodujących ciężki przebieg astmy;    19. ciąża;    20. karmienie piersią;    21. jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;    22. przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. mepolizumabu, benralizumabu) – do 6 miesięcy od zakończenia terapii.    23. **Kryteria wyłączenia:**    24. wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia omalizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej;    25. niespełnienie kryteriów skuteczności leczenia: 2. ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy); 3. spełnienie 2 z 3 poniższych kryteriów:    * poprawa kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ o ≥ 0,5 punktu (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem);    * poprawa jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę miniAQLQ o ≥ 0,5 punktu u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, mini-PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem);    * zmniejszenie dawki doustnego glikokortykosteroidu o ≥ 5 mg w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem);    1. palenie tytoniu;    2. niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;    3. podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;    4. wystąpienie któregokolwiek z przeciwskazań do stosowania omalizumabu.    5. **Określenie czasu leczenia w programie:**   Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia.  Po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki omalizumabu leczenie zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku. (tj. tej samej substancji czynnej) stosowanego przed zawieszeniem terapii.  W przypadku zajścia w ciążę leczenie omalizumabem zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni). Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby.  U chorych, u których w okresie 12 miesięcy od dnia zawieszenia terapii nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli astmy, leczenie omalizumabem oraz udział w programie lekowym ulega zakończeniu.  Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii omalizumaebm o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia.   1. **Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem lub benralizumabem**    1. **Kryteria włączenia do programu:** 2. pacjenci powyżej 18. roku życia z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥350 komórek/µl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie; 3. konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej określonej zgodnie z aktualnymi wytycznymi The Global Initiative for Asthma (GINA)) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, długo działający bloker receptora muskarynowego); 4. dwa lub więcej epizodów zaostrzeń w ostatnim roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki na okres dłuższy niż trzy dni u osób, które stosują je przewlekle, wymagających lub nie hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym; 5. natężona objętość wydechowa pierwszo-sekundowa FEV1 <80% wartości należnej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w czasie wizyty kwalifikacyjnej; 6. objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ>1,5 pkt) i pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ<5,0 punktów), mimo stosowanego leczenia; 7. wykluczenie innych zespołów hypereozynofilii; 8. niepalenie tytoniu; 9. wykluczenie zakażenia pasożytniczego na podstawie prawidłowego wyniku badania kału; 10. wykluczenie innych istotnych klinicznie chorób płuc.   W celu zapewnienia kontynuacji terapii, do programu włączani są również pacjenci powyżej 18 roku życia, którzy uprzednio byli skutecznie leczeni benralizumabem w ramach innego sposobu finansowania, w tym w badaniach klinicznych, we wskazaniu ciężkiej astmy, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria włączenia do programu oraz rozpoczęli leczenie przed 1 listopada 2019 r.   * 1. **Przeciwwskazania:**  1. nadwrażliwość na mepolizumab lub benralizumab lub substancje pomocnicze; 2. ciąża; 3. karmienie piersią; 4. jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi; 5. przyjmowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy (np. omalizumabu, mepolizumabu, benralizumabu) – do 6 miesięcy od zakończenia terapii.    1. **Kryteria wyłączenia:** 6. wystąpienie zaostrzeń astmy (zdefiniowanych jak w pkt. 2. 1. 3) w okresie leczenia mepolizumabem lub benralizumabem w ilości równej lub przewyższającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej; 7. u pacjentów, którzy przed włączeniem terapii mepolizumabem lub benralizumabem przyjmowali przewlekle systemowe GKS (nieprzerwanie przez minimum 6 miesięcy) brak redukcji dawki tych leków lub redukcja o <= 30%; 8. ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE niższa niż: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy); 9. brak poprawy kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy (wzrost ACQ o > lub = 0,5 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem)); 10. brak poprawy jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę (spadek miniAQLQ o > lub = 0,5 pkt (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia mepolizumabem lub benralizumabem)); 11. palenie tytoniu; 12. niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków; 13. podjęcie leczenia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi; 14. wystąpienie któregokolwiek z przeciwwskazań do stosowania mepolizumabu lub benralizumabu; 15. w przypadku stwierdzenia zakażenia pasożytniczego opornego na leczenie- zawiesić leczenie mepolizumabem lub benralizumabem do momentu wyleczenia.     1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia.  Po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki mepolizumabu lub benralizumabu leczenie zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku (tj. tej samej substancji czynnej) stosowanego przed zawieszeniem terapii.  Po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki benralizumabu zawiesza się też leczenie w programie u pacjentów, którzy byli przed włączeniem do programu leczeni benralizumabem w ramach innego sposobu finansowania, w tym w badaniach klinicznych przed 1 listopada 2019 roku. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli astmy (wizyty co 4-6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku (tj. tej samej substancji czynnej) stosowanego przed zawieszeniem terapii.  W przypadku zajścia w ciążę leczenie mepolizumabem lub benralizumabem zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjentka pozostaje w programie lekowym i jest obserwowana w zakresie kontroli astmy (wizyty co  4-6 tygodni). Po porodzie i okresie karmienia piersią lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby.  U chorych, u których w okresie 12 miesięcy od dnia zawieszenia terapii nie dojdzie do istotnego pogorszenia kontroli astmy, leczenie mepolizumabem lub benralizumabem oraz udział w programie lekowym ulega zakończeniu.  Chory może być ponownie zakwalifikowany do terapii mepolizumabem lub benralizumabem o ile spełni kryteria włączenia i nie spełni żadnego z kryteriów wyłączenia. | * + 1. **Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem**   Omalizumab podawany jest w dawce od 75 do 600 mg w 1 do 4 wstrzyknięć. Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu przy schemacie dawkowania co 2 tygodnie.  Szczegółowy schemat dawkowania określony na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) należy odczytać z tabel dawkowania zawartych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.  Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.   * + 1. **Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej**  1. **mepolizumabem**   Mepolizumab podawany jest w dawce 100 mg podskórnie co 4 tygodnie.  Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.   1. **benralizumabem**   Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego).  Zalecana dawka benralizumabu dla pacjentów, którzy kontynuują leczenie po okresie zawieszenia w programie wynosi 30 mg we wstrzyknięciach podskórnych co 8 tygodni, jeśli czas od ostatniej dawki leku przed zawieszeniem był ≤ 8 tygodni. Jeśli czas od ostatniej dawki leku był > 8 tygodni to zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego).  Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeśli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane po każdym następnym podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut. | 1. **Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem**    1. **Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:** 2. całkowite stężenie IgE (aktualny wynik – ważność badań maksymalnie 4 tygodnie); 3. test *in vitro* (opcjonalnie); 4. pomiar masy ciała; 5. punktowe testy skórne lub swoiste IgE (mogą być z dokumentacji medycznej); 6. kwestionariusz kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 1 tydzień); 7. test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, mini-PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie); 8. spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 9. morfologia krwi i badania biochemiczne:    1. stężenie kreatyniny,    2. stężenie mocznika,    3. stężenie białka C-reaktywnego (CRP),    4. stężenie AIAT,    5. stężenie AspAT, 10. próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.   **Ponadto przeprowadzana jest:**   1. ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 2. analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekle w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3. analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.    1. **Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz w okresie zawieszenia – co 4-6 tygodni:** 4. spirometria lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 5. kwestionariusz kontroli astmy ACQ; 6. test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, mini-PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (co 4 tygodnie w okresie leczenia, co 4-6 tygodni w okresie zawieszenia); 7. ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu.    1. **Monitorowanie leczenia:**   **Po 24, 52, 104 i każdym kolejnym 52 tygodniu leczenia od decyzji o kontynuowaniu leczenia wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:**   1. kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu – 1 tydzień); 2. test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej, mini-PAQLQ u dzieci w wieku 6-11 lat (ważność testu – 2 tygodnie); 3. spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 4. morfologia krwi i badania biochemiczne:    * + 1. stężenie kreatyniny,        2. stężenie mocznika,        3. stężenie białka C-reaktywnego (CRP),        4. stężenie AIAT,        5. stężenie AspAT, 5. próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.   **Ponadto przeprowadzana jest:**   1. ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 2. analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekle w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3. analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej. 4. **Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem lub benralizumabem**    1. **Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:** 5. spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego; 6. morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne (ważność badań 4 tygodnie):   a) stężenie kreatyniny,  b) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),  c) stężenie AIAT,  d) stężenie AspAT;   1. próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym; 2. kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu 1 tydzień); 3. test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu – 2 tygodnie); 4. badania diagnostyczne mające na celu wykluczenie zakażeń pasożytniczych.   **Ponadto przeprowadzana jest:**   1. ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 2. analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekle w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3. analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.    1. **Badania przeprowadzane przed każdym podaniem mepolizumabu lub benralizumabu zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz w okresie zawieszenia leczenia – co 4-6 tygodni:** 4. spirometria lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego; 5. ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu, 6. kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu 1 tydzień); 7. test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (ważność testu – 2 tygodnie);    1. **Monitorowanie leczenia:**   **Po 24., 52., 104. oraz każdym kolejnym 52. tygodniu leczenia od decyzji o kontynuowaniu leczenia, wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:**   1. spirometria lub PEF, jeśli obecne są przeciwwskazania do wykonania badania spirometrycznego; 2. morfologia krwi z rozmazem i badania biochemiczne:    1. stężenie kreatyniny,    2. CRP,    3. stężenie AIAT,    4. stężenie AspAT. 3. kwestionariusz kontroli astmy ACQ (ważność testu – 1 tydzień); 4. test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (ważność testu – 2 tygodnie); 5. próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.   **Ponadto przeprowadzana jest:**   1. ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu; 2. analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekle w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3. analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej. 4. **Monitorowanie programu:** 5. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 6. uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT)) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 7. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |