

Załącznik nr 16
do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ
z dnia 10 października 2011 roku

Nazwa programu:

LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW (RZS)
I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW (MIZS)
O PRZEBIEGU AGRESYWNYM

ICD- 10 M 05 (Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów)
 M 06 (Seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów)
 M 08 (Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów)

Dziedzina medycyny: reumatologia

Cele programu:

1. uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby – indukcja i utrzymanie remisji (zgodnie z kryteriami EULAR);
2. poprawa jakości życia chorych, poprzez umożliwienie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym, powrotu do pełnej aktywności życiowej, możliwie bez konieczności ciągłej terapii;
3. zmniejszenie liczby powikłań stawowych i pozastawowych u pacjentów, jak również ograniczenie negatywnego wpływu działań niepożądanych, związanych z ciągłą farmakoterapią;
4. ograniczenie niepełnosprawności chorych z powodu rzs i mizs.
5. zniesienie barier fizycznych w dostępie do leczenia (zmniejszenie odległości między miejscem realizacji programu, a miejscem zamieszkania pacjenta poprzez zwiększenie liczby placówek realizujących program. Świadczeniodawca wykonujący program w danym województwie jest zobowiązany do zorganizowania

podania leku pacjentom uczestniczącym w programie, za pośrednictwem świadczeniodawców w powiatach województwa, z uwzględnieniem zarówno dostępności dla świadczeniobiorców, jak i optymalizacji ponoszonych przez płatnika kosztów podania leku.

Opis problemu medycznego

Reumatoidalne zapalenie stawów (rzs) jest przewlekłą, zapalną, układową chorobą tkanki łącznej, o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym, symetrycznym zapaleniem błony maziowej, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań narządowych. Choroba prowadzi do uszkodzenia integralności strukturalnej i funkcjonalnej narządu ruchu oraz narządów wewnętrznych, czego konsekwencjami są niepełnosprawność, kalectwo i przedwczesna śmierć chorych.

Przebieg choroby jest uwarunkowany wzajemnym oddziaływaniem na organizm elementów inicjujących proces chorobowy oraz mechanizmów odpowiedzialnych za jego rozwój. Komórki stale obecne w stawie, tj. fibroblasty, makrofagi i komórki dendrytyczne, poddawane są działaniom komórek infiltrujących błonę maziową stawu, limfocytów T i B, monocytów i mastocytów. Interakcja między różnymi komórkami a tkanką błony maziowej wyzwała działanie cząsteczek adhezyjnych, które biorą udział w dalszych oddziaływaniach międzykomórkowych oraz w prezentacji antygeny, sekrecji cytokin i enzymów odpowiedzialnych za degradację macierzy.

RZS charakteryzuje się symetrycznym zajęciem stawów. Na początku zajęte są stawy rąk (stawy międzypaliczkowe bliższe, stawy śródręczno-paliczkowe), stawy nadgarstkowe, stawy stóp (stawy międzypaliczkowe stóp, stawy śródstopno-paliczkowe), potem także inne stawy (stawy kolanowe, barkowe, łokciowe, biodrowe, skokowe, skroniowo-żuchwowe, szyjny odcinek kręgosłupa). Występuje bolesność, obrzęk oraz ograniczenie ruchomości zajętych stawów. W późnym okresie widoczne są deformacje stawów (podwichnięcia, deformacje typu łabędziej szyjki/palce butonierkowe, odchylenie łokciowe). Choroba atakuje także tkanki okołostawowe oraz pozastawowe.

Objawy pozastawowe rzs to: guzki reumatoidalne, zajęcie serca i płuc, objawy oczne, zajęcie układu nerwowego, zespół Felty'ego, zapalenie naczyń, zespół Sjögrena, amyloidozą.

Przebieg kliniczny stanowi podstawę do wyodrębnienia następujących typów choroby:

- typ samoograniczający – cechuje go łagodny przebieg, rzadkie występowanie czynnika reumatoidalnego, dobra odpowiedź na leki modyfikujące, częściej niż w innych typach występuje pełna remisja choroby;
- typ z niewielką progresją choroby – słabsza odpowiedź na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby, stały powolny postęp zmian stawowych;
- typ z szybką progresją choroby - wysokie miano czynnika reumatoidalnego u większości chorych od początku choroby, ograniczona odpowiedź na tradycyjne leki modyfikujące, stała szybka progresja zmian i postępująca destrukcja stawów, szybki rozwój niepełnosprawności i inwalidztwa.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (mizs) jest najczęstszą przewlekłą artropatią w wieku rozwojowym. Pojęcie to jest wspólne dla zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16 rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. Warunkiem jest wykluczenie innych przyczyn zapaleń stawów jak np. infekcyjne zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów, alergiczne i toksyczne zapalenie stawów, artropatie występujące w przebiegu chorób nowotworowych, chorób krwi, chorób metabolicznych i in.

Obraz kliniczny początkowego okresu choroby (pierwszych 6 miesięcy) warunkuje dalszy jej przebieg. Wyróżniamy 3 podstawowe typy początku mizs:

- **początek uogólniony** (ok. 20% chorych), przebiegający z hektyczną gorączką, wysypkami, powiększonymi węzłami chłonnymi oraz wątrobą i/lub śledzioną, z objawami zapalenia stawów i błon surowiczych;
- **początek wielostawowy** (ok. 30% chorych) przebiegający z zapaleniem, co najmniej 5 stawów, stanami podgorączkowymi, miernym podwyższeniem wskaźników ostrej fazy, obniżeniem wartości Hb, obecnością czynnika reumatoidalnego klasy IgM;
- **początek z zajęciem niewielu stawów** (ok. 50% chorych), który przebiega z zapaleniem 1-4 stawów, brakiem cech uogólnienia procesu, zapaleniem błony naczyniowej przedniego odcinka oka, prawidłowymi zazwyczaj wskaźnikami zapalnymi, obecnością przeciwciał przeciwjądrowych.

Przebieg choroby ma charakter przewlekły z nawracającymi okresami zaostrzeń i poprawy

U dzieci, które zachorowały wcześniej często spotyka się zaburzenia rozwojowe. Konsekwencją choroby jest kalectwo narządu ruchu, możliwość zmian w narządzie wzroku, ryzyko rozwoju amyloidozy a nawet (w przypadku początku uogólnionego) ryzyko zejścia śmiertelnego.

U części chorych przebieg mizs jest bardzo agresywny, postępujący i oporny na standardowe leczenie (sterydy, leki modyfikujące przebieg choroby, leki immunosupresyjne, NLPZ). Dotyczy to zarówno postaci o początku uogólnionym i wielostawowym, gdzie szybko dochodzi do inwalidztwa w obrębie narządu ruchu i/lub do skrobiawicy, jak i o początku z zajęciem niewielu stawów, z zapaleniem błony naczyniowej oka doprowadzającym do ciężkiego uszkodzenia narządu wzroku.

Epidemiologia

Rzs jest rozpoznawane u osób powyżej 16 roku życia. Dotyczy 0.8% – 2% ogólnej populacji, roczna zachorowalność 60 – 80 przypadków/100.000. Kobiety chorują 2-4 częściej niż mężczyźni. Szczyt zachorowań przypada na okres między 30 a 50 r. W Polsce choroba jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tysięcy osób. Szacuje się, że co czwarty chory na rzs wymaga wymiany dużego stawu. Po 5 latach choroby 50 % chorych na rzs traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.

Zapadalność na mizs w Polsce kształtuje się na poziomie 5-6 zachorowań na 100 000 dzieci.

Włączani do programu pacjenci z innymi niż wymienione w opisie programu postaciami mizs i rzs (z pominięciem wartości DAS), u których występuje zapalenie błony naczyniowej oka, postać uogólnioną (Zespół Stilla) oraz z rzs powikłanym krieglobulinemią stanowią kazuistyczne przypadki.

Opis programu

Substancje czynne finansowane w ramach programu:

Opis działania leku - adalimumab:

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym metodami inżynierii genetycznej. Wiąże się swoiście z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α) i hamuje jego aktywność poprzez blokowanie jego wiązania z receptorami TNF p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab wpływa również na odpowiedź biologiczną wywoływaną lub regulowaną przez TNF α , w tym zmiany stężenia cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiedzialnych za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 ICAM-1). U chorych na rzs po leczeniu adalimumabem występuje szybkie zmniejszenia poziomów czynników ostrej fazy zapalenia (białko C-reaktywne, OB), cytokin (IL-6) oraz metaloproteinaz macierzy (MMP-1, MMP-3). Zwykle występuje również poprawa parametrów hematologicznych przewlekłego procesu zapalnego.

Opis działania leku - etanercept:

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α) produkowanym metodą rekombinacji genetycznej. Etanercept jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego TNF (TNFR2/p75) wiążącej się z zewnątrzkomórkowymi ligandami z domeną Fc ludzkiej IgG₁. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF α z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR, co sprawia, że TNF α staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF α . Zastosowanie etanerceptu u chorych na rzs powoduje u dużej części chorych istotne zmniejszenie bolesności i obrzęku stawów oraz poprawę niektórych innych parametrów służących do oceny nasilenia choroby.

Opis działania leku - infliximab:

Infliximab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α - tumor necrosis factor) ale niewiążącym się z limfotoksyną. Zwiększone stężenie TNF α oznaczane w stawach pacjentów chorych na rzs koreluje z większą aktywnością choroby.

Inflixymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α , wykazując silne działanie przeciwzapalne. Tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez ten czynnik.

W rzs leczenie infliksymabem zmniejsza nacieki komórek zapalnych w obrębie objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu występuje zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z wyjściową niedokrwistością.

Opis działania leku - rytuksymab:

Rytuksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, uzyskiwanym z kultur tkankowych komórek jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem metod inżynierii genetycznej. Wiąże się wybiórczo z antygenem przebłonowym CD20 występującym na powierzchni prawidłowych i zmienionych limfocytów B, a nieobecnym na pozostałych komórkach. Rytuksymab powoduje śmierć komórek zawierających antygen CD20 (liza komórek następuje w wyniku mechanizmów zależnych zarówno od układu

dopełniacza, jak i związanych z cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciał oraz na drodze apoptozy), a ponieważ komórki macierzyste limfocytów B są pozbawione antygeny CD20, populacja limfocytów B może zostać odbudowana po zakończeniu terapii. Zastosowanie rytuksymabu zmniejsza aktywność procesu zapalnego u chorych z rzs.

Opis działania leku - metotreksat podskórny:

Metotreksat podskórny - należy do grupy klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD), **podawany razem z lekiem biologicznym**. Jest najczęściej stosowanym lekiem tej grupy w leczeniu rzs. Metotreksat hamuje produkcję i uwalnianie interleukiny 1 (IL-1) w hodowlach komórek jednojądrowych krwi obwodowej, a także synowocytów, obniża stężenie interleukiny 6 (IL-6) we krwi osób leczonych. W sposób pośredni, zmniejszając stężenie IL-1, zmniejsza produkcję metaloproteaz w fibroblastach. Zmniejsza syntezę nadtlenków przez granulocyty i ekspresję białek adhezyjnych na tych komórkach. Hamuje także proliferację limfocytów w hodowlach komórek jednojądrowych krwi obwodowej.

I. LEKI BIOLOGICZNE

A. Kryteria kwalifikacji

1. Pacjent jest kwalifikowany do programu i kolejnych linii leczenia biologicznego przewidzianych w programie przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych kwalifikuje do programu pacjentów zgłoszonych do kwalifikacji za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

2. Wymagane dane pacjentów zgłoszonych do kwalifikacji, w tym zakodowane dane osobowe (wskazane w aplikacji komputerowej) oraz dane opisujące stan kliniczny (wymienione w opisie programu i powtórzone w aplikacji komputerowej) zostają przekazane do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Finansowanie zastosowania substancji czynnych wymienionych w opisie programu (z wyjątkiem metotreksatu podskórnego dla pacjentów uprzednio zakwalifikowanych do programu leczenia tą formą leku) następuje po dokonaniu kwalifikacji przez Zespół

Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

3. Do programu kwalifikuje się:

1) pacjentów z RZS i MIZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby:

a) w przypadku RZS przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci podskórnej) wskazanymi w opisie programu przez okres przynajmniej 3 miesięcy (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia),

b) w przypadku MIZS przez okres co najmniej 3 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci podskórnej) wskazanymi w opisie programu (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia).

Okres leczenia metotreksatem, jako jednym z dwóch leków, musi uwzględniać dodatkowo okres dochodzenia do dawkowania maksymalnego.

2) pacjentów z RZS i MIZS o agresywnym przebiegu choroby, w przypadku RZS stopień aktywności schorzenia określony jako DAS 28 większy niż 5,1, którego wartość była określona dwukrotnie w odstępie 1 miesiąca (w trakcie 2 badań lekarskich); nie dotyczy kwalifikacji do leczenia RZS lekiem drugiej linii, w przypadku niepowodzenia w leczeniu lub nietolerancji pierwszoliniowego leku biologicznego;

3) pacjentów z RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych, u których aktywność choroby wyrażona współczynnikiem DAS jest wyższa niż 3,7;

4) pacjentów z MIZS z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami;

5) pacjentów z innymi niż wymienione w pkt 1 – 4 postaciami RZS i MIZS, niezależnie od wartości DAS 28 i DAS:

a) z zapaleniem błony naczyniowej oka,

b) z postacią uogólnioną (Zespół Stilla),

- c) z RZS powikłanym krioglobulinemią,
- d) z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy mimo leczenia metotreksatem,
- e) w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynującego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, leczenie biologiczne może być rozpoczęte jeszcze przed zakończeniem obowiązkowego dla pozostałych postaci RZS i MIZS okresu leczenia klasycznymi lekami DMARD.

W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu, infliximabu i adalimumabu, a w przypadku rytuksymabu do 12 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki.

B. Zasady kwalifikacji do leczenia lekami biologicznymi

1. RZS

1.1. Leczeniem pierwszoliniowym w ramach programu u pacjentów chorych na RZS jest inhibitor TNF alfa, który uzyskał status terapii inicjującej.

Terapia inicjująca to najmniej kosztowna z punktu widzenia płatnika publicznego technologia medyczna (biorąc pod uwagę koszty podania, ilość podań, wymaganą dawkę, koszt pojedynczej dawki, koszt utylizacji niewykorzystanej części leku ponoszony przez świadczeniodawców oraz rzeczywisty koszt leczenia pacjenta w przypadku kontynuacji terapii powyżej roku).

Terapia ta jest wskazywana w komunikacie Ministra Zdrowia raz na 6 miesięcy, po negocjacjach cenowych z podmiotami odpowiedzialnymi.

1.2. Leczeniem drugoliniowym w ramach programu u pacjentów chorych na RZS jest inhibitor TNF alfa lub rytuksymab pod warunkiem spełnienia kryteriów kosztowych wyznaczonych dla terapii drugiej linii.

Terapia drugoliniowa jest wskazywana w komunikacie Ministra Zdrowia raz na 6 miesięcy, po negocjacjach cenowych przeprowadzonych z podmiotami odpowiedzialnymi.

1.3. Leczeniem trzecioliniowym w ramach programu u pacjentów chorych na RZS jest rytuksymab.

W ramach programu dopuszcza się zastosowanie kolejno nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa u jednego pacjenta.

2. MIZS

2.1 Świadczeniobiorcy z MIZS zakwalifikowani do programu, kwalifikowani są do leczenia inhibitorami TNF alfa:

- 1) w przypadku adalimumabu - pacjenci w wieku 13 lat i powyżej;
- 2) w przypadku etanerceptu – pacjenci powyżej 4 roku życia.

U dzieci w wieku 13 lat i powyżej produkt leczniczy używany w terapii MIZS jest wskazywany w komunikacie Ministra Zdrowia raz na 6 miesięcy, po negocjacjach cenowych z podmiotami odpowiedzialnymi.

C. Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej.

Do programu kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej, cząsteczkami leków - inhibitorów TNF alfa (adalimumabem, etanerceptem lub infliksimabem), nieujętych wcześniej w opisach programów lub rytuksymabem, zgodnie ze wskazaniami wymienionymi w programie.

Pacjent jest kwalifikowany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.

W przypadku gdy uprzednio zastosowane leczenie było zbyt krótkie, aby spowodowało niski poziom aktywności choroby lub remisję, w przypadku wystąpienia przerwy zmuszającej do zastosowania terapii od początku, należy ją kontynuować z użyciem terapii inicjującej.

Warunkiem kwalifikacji do programu jest wykazanie w dokumentacji medycznej adekwatnej odpowiedzi na leczenie, rozumianej jako zmniejszenie DAS28 lub DAS o wartość większą niż 1,2, po pierwszych 3 miesiącach terapii inhibitorem TNF alfa lub 6 miesiącach w przypadku zastosowania rytuksymabu oraz stwierdzana w trakcie każdego następnego badania lekarskiego wykonywanego po każdych następnych 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania, podczas którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie.

D. Kryteria ponownego włączenia do programu

Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (u chorych na RZS wzrost wartości DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2 w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, z tym że DAS 28 nie może być mniejsze niż 3,2, a DAS niż 2,4), jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji.

Pacjent jest włączany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.

E. Kryteria i warunki zamiany terapii inicjującej na inną:

1. Pacjent będący w trakcie terapii przy użyciu innej cząsteczki leku - inhibitora TNF alfa, niż w terapii inicjującej i u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną.
2. Terapia inicjująca jest prowadzona w najniższej dawce, zarejestrowanej jako skuteczna.
3. Każdorazowo zmiana terapii inicjującej wymaga uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.
4. Zamiana terapii inicjującej na terapię inną cząsteczką leku - inhibitora TNF alfa, stosowaną razem z metotreksatem, lub jako monoterapię wymienioną w terapeutycznym programie zdrowotnym, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:
 - 1) brak skuteczności stosowania terapii inicjującej po 3 miesiącach jej stosowania;
 - 2) u chorych na MIZS brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 6 miesiącach leczenia lekiem wskazanym przez Ministra Zdrowia w komunikacie dotyczącym terapii inicjującej;

- 3) wystąpienie nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze;
- 4) wystąpienie nadwrażliwości na cząsteczkę metotreksatu lub wystąpienie działań niepożądanych związanych z podaniem metotreksatu i w związku z tym brak możliwości zastosowania aktywnej cząsteczki leku biologicznego ewentualnie wskazanej jako terapia inicjująca, jeżeli ta musi być stosowana wraz z metotreksatem;
- 5) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku - inhibitora TNF alfa;
- 6) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem lekarskim pacjenta (wykonanym w związku z realizacją programu) przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego lub metotreksatu.

F. Kryteria wyłączenia z programu i przeciwwskazania do kwalifikacji i ponownego włączenia do programu:

- 1) stwierdzenie ciąży, okres karmienia;
- 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;
- 3) niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA);
- 4) przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w okresie ostatnich 3 miesięcy;
- 5) przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywne infekcje spowodowane Cytomegalowirusem, *Pneumocystis carini*, oporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia gruźlicze;
- 6) udokumentowana infekcja HIV;
- 7) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;
- 8) stwierdzone choroby demielinizacyjne;
- 9) wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;
- 10) stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat;
- 11) obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby.

G. Kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danym rzucie terapii biologicznej:

1) w przypadku pacjentów z RZS:

- a) uzyskanie przez pacjenta niskiej aktywności choroby, stwierdzonej w trakcie badania monitorującego, utrzymującej się przez okres przekraczający 6 miesięcy; miernikiem uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS 28 mniejszy niż 3,2, w przypadku konieczności zastosowania użytego w programie wskaźnika DAS, miernikiem niskiej aktywności choroby lub remisji jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS mniejszy lub równy 2,4; po tym okresie zaprzestaje się podawania pacjentowi leku biologicznego oraz wykonuje się badania zgodne z opisem programu, celem potwierdzenia wystąpienia remisji; w powyższej sytuacji, u pacjenta z niskim poziomem aktywności choroby lub w remisji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby; częsteczką preferowaną jest metotreksat,
- b) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po pierwszych 3 miesiącach terapii inicjującej lub innym lekiem - inhibitorem TNF alfa w przypadku jej pominięcia braku zmniejszenia DAS 28 lub DAS o więcej niż 1,2),
- c) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzone po pierwszych 3 miesiącach terapii lekiem - inhibitorem TNF alfa, licząc od momentu zastosowania pierwszej dawki po ponownym włączeniu pacjenta do leczenia po zakończeniu okresu remisji (stwierdzenie braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2),
- d) w przypadku uprzedniego dokonania zmiany terapii inicjującej (lub innego leku - inhibitora TNF alfa w przypadku jej pominięcia) z powodu nieskuteczności po 3 miesiącach na inny lek - inhibitor TNF alfa - brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po kolejnych 3 miesiącach terapii braku zmniejszenia DAS 28 lub DAS o więcej niż 1,2),
- e) w przypadku zastosowania rytuksymabu brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po 6 miesiącach od podania leku braku zmniejszenia DAS 28 lub DAS o więcej niż 1,2),
- f) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzona w trakcie każdego kolejnego badania lekarskiego wykonywanego po każdych następnych 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania podczas którego, stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie), rozumiana jako brak zmniejszenia DAS28 lub DAS o wartość większą niż 1,2,

w stosunku do wartości wyjściowej stwierdzonej podczas przeprowadzonej wcześniejszej kontroli;

g) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:

- reakcja alergiczna na lek,
- zakażenie o ciężkim przebiegu,
- objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,
- pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,
- stwierdzenie choroby nowotworowej.

Po stwierdzeniu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia pacjenta w remisję, po 30 dniach od jej stwierdzenia należy wykonać:

- 1) morfologię krwi;
- 2) OB;
- 3) białko C-reaktywne;
- 4) obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS.

2) w przypadku pacjentów z MIZS:

a) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po 6 miesiącach terapii braku efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze),

b) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po każdych kolejnych 6 miesiącach terapii dalszego postępu efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze), ewentualne dalsze leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych,

c) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:

- reakcja alergiczna na lek,
- zakażenie o ciężkim przebiegu,
- objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,

- wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej,
- stwierdzenie choroby nowotworowej.

Po stwierdzeniu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia pacjenta w remisję, po 30 dniach od jej stwierdzenia należy wykonać:

- 1) morfologię krwi;
- 2) OB;
- 3) białko C-reaktywne;
- 4) obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS.

Po 18 miesiącach utrzymywania się niskiej aktywności choroby należy rozważyć zaprzestanie terapii lekiem biologicznym. W powyższej sytuacji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Częsteczką preferowaną jest metotreksat. Ewentualne dalsze leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

Po ukończeniu przez pacjenta 18 roku życia stosuje się program dla dorosłych z ograniczeniami rejestracyjnymi dotyczącymi MIZS, po zgłoszeniu i dokonaniu poprawnej rejestracji w aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

H. Określenie czasu leczenia w programie

Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu (kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danym rzucie terapii biologicznej) określają czas leczenia w programie.

II. METOTREKSAT

A. Kryteria kwalifikacji do leczenia metotreksatem podskórnym w ramach programu

1. Do leczenia metotreksatem podskórnym mogą zostać zakwalifikowani chorzy z RZS zakwalifikowani do programu, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie

terapii metotreksatem podawanym doustnie w dawce wskazywanej w programie i uniemożliwiającego dalsze jego podawanie tą drogą, ale niestanowiące przeciwwskazania do jego stosowania. Rozpoczęcie leczenia metotreksatem podskórnym musi zostać poprawnie zarejestrowane w ewidencji RZS i MIZS (nie wymaga kwalifikacji przez Zespół Koordynujący do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych).

2. Do leczenia metotreksatem podskórnym mogą zostać zakwalifikowani chorzy z MIZS zakwalifikowani do programu, u których wystąpiły objawy nietolerancji uniemożliwiające stosowanie metotreksatu doustnego w dawce wskazywanej w programie. Rozpoczęcie leczenia metotreksatem podskórnym musi zostać poprawnie zarejestrowane w ewidencji RZS i MIZS (nie wymaga kwalifikacji przez Zespół Koordynujący do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych).

B. Określenie czasu leczenia w programie

Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.

C. Kryteria wyłączenia z programu i przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:

- 1) stwierdzenie ciąży, okres karmienia;
- 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;
- 3) niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA);
- 4) przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, w okresie ostatnich 3 miesięcy;
- 5) przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywne infekcje spowodowane
Cytomegalowirusem, *Pneumocystis carini*, oporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia gruźlicze;
- 6) udokumentowana infekcja HIV;
- 7) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;
- 8) wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;
- 9) stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat;
- 10) stwierdzenie aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby

lub innej przewlekłej choroby wątroby;
11) źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze.

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE

1. Dawkowanie

1.1 Adalimumab należy podawać w dawce 40 mg, we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie

1.2 Etanercept należy podać:

- 1) dorośli – w dawce 50 mg podskórnie co tydzień;
- 2) dzieci – w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podskórnie 2 razy w tygodniu; po decyzji lekarza prowadzącego możliwe jest podawanie całej dawki tygodniowej raz w tygodniu, pod warunkiem utrzymywania się dotychczasowej skuteczności.

1.3 Infliksymab należy podać w dawce 3 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej w dniach 0, 14 i 42, a następnie w każdym kolejnym 56 dniu (co 8 tygodni).

1.4 Rytuksymab należy podać w formie dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg w dniach 0 i 14. Kolejny cykl leczenia nie wcześniej niż po ocenie efektywności leczenia po 180 dniach terapii.

Leczenie powyższymi lekami wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, etanercept i adalimumab może być podany jako monoterapia.

1.5 Metotreksat (w formie doustnej lub podskórnej) należy podawać w dawce 25 mg/tydzień, jeżeli taka dawka jest tolerowana. U dzieci do 16 roku życia stosowana dawka metotreksatu powinna wynosić 10-20 mg/m² na tydzień (maksymalnie 25 mg/m² na tydzień).

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

I. Badania przy kwalifikacji (leczenie biologiczne):

W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:

- 1) czynnik reumatoidalny w surowicy – u pacjentów z RZS;
- 2) morfologia krwi;
- 3) płytki krwi (PLT);
- 4) odczyn Biernackiego (OB);
- 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
- 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT);
- 7) stężenie kreatyniny w surowicy;
- 8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
- 9) badanie ogólne moczu;
- 10) próba tuberkulinowa lub Quantiferon test;
- 11) obecność antygenu HBS;
- 12) przeciwciała anty-HCV;
- 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);
- 14) stężenie elektrolitów w surowicy;
- 15) stężenie immunoglobulin w surowicy u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem;
- 16) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 m-cy przed kwalifikacją);
- 17) EKG z opisem;
- 18) dwukrotne obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS w RZS, w odstępie 1 miesiąca; ostatnie oznaczenie nie wcześniej niż dwa tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku;
- 19) u kobiet zaleca się wykonanie mammografii lub USG piersi.

2. Monitorowanie leczenia (leki biologiczne):

W celu monitorowania leczenia wykonuje się nie rzadziej, niż w wyznaczonych terminach następujące badania:

- 1) u pacjentów z RZS po 90 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki terapii inicjującej należy oznaczyć:

- a) morfologię krwi,
 - b) odczyn Biernackiego (OB),
 - c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
 - d) stężenie kreatyniny w surowicy
- oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS;

2) u pacjentów z RZS w przypadku zastosowania terapii drugiej linii inhibitorem anty TNF alfa po kolejnych 90 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki leku drugiej linii należy oznaczyć:

- a) morfologię krwi,
 - b) odczyn Biernackiego (OB),
 - c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
 - d) stężenie kreatyniny w surowicy
- oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS;

3) w przypadku chorych na MIZS po 180 dniach od początku terapii należy:

- a) oznaczyć:
 - morfologię krwi,
 - odczyn Biernackiego (OB),
 - stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
 - stężenie kreatyniny w surowicy,
- b) dokonać:
 - określenia liczby zajętych stawów,
 - określenia liczby stawów z ograniczeniem ich ruchomości,
 - oceny aktywności choroby przez lekarza na 10 cm skali VAS,
 - oceny ogólnego samopoczucia przez rodzica lub pacjenta na 10 cm skali VAS.

W przypadku kontynuowania terapii badania należy powtarzać po każdych kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).

W przypadku stosowania rytuxymabu w 180 dniu od podania pierwszej dawki należy ponadto zbadać stężenie immunoglobulin w surowicy oraz wykonać badanie EKG.

Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.

3. Monitorowanie programu

- a) Dane dotyczące monitorowania leczenia i oceny efektów leczenia muszą zostać zapisane w rejestrze chorób reumatologicznych (SMPT - rejestr chorób reumatologicznych) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ w terminach wskazanych w opisie programu. Przedmiotowe dane należy także gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.
- b) Zakres informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych należy przekazywać do NFZ zgodnie z załącznikiem nr 4 do umowy.

Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.