

Załącznik nr 49
do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ
z dnia 10 października 2011 roku

Nazwa programu:

Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

ICD- 10 łuszczyca stawowa L40.5 (łuszczykowe zapalenie stawów L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)

Dziedzina medycyny: reumatologia, dermatologia

Cele programu:

1. uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby – indukcja i utrzymanie remisji
2. poprawa jakości życia chorych, poprzez umożliwienie pacjentom z łuszczykowym zapaleniem stawów (łzs) o przebiegu agresywnym powrotu do pełnej aktywności życiowej, możliwie bez konieczności ciągłej terapii;
3. zmniejszenie liczby powikłań stawowych i pozastawowych u pacjentów z łzs, jak również ograniczenie negatywnego wpływu działań niepożądanych, związanych z ciągłą farmakoterapią;
4. ograniczenie niepełnosprawności chorych z powodu łzs;
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

Opis choroby

Definicja:

Łuszczycowe zapalenie stawów (arthritis psoriatica) jest przewlekłą chorobą zapalną, odznaczającą się występowaniem zapalenia stawów u osoby z łuszcycą skóry i/lub paznokci. Kryteria diagnostyczne łuszczycowego zapalenia stawów (łzs) nie zostały jednoznacznie zdefiniowane, co może prowadzić do zbyt pochopnego rozpoznawania lub wykluczania choroby. Łzs zaliczane jest do grupy seronegatywnych spondyloartopatii. Tradycyjne poglądy, iż jest to schorzenie o mniejszym nasileniu zmian i niepełnosprawności niż reumatoidalne zapalenie stawów (rzs) nie do końca są zgodne z naukowymi doniesieniami i obserwacjami klinicznymi. U niektórych chorych łzs prowadzi do tworzenia się zmian nadżerkowych w obrębie zajętych stawów obwodowych.

Patogeneza zmian:

Łuszczycowe zapalenie stawów nieco częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet, ale stosunek płci waha się od 1,2:1 do 1,5:1. U kobiet częściej stwierdza się postać wielostawowego zapalenia symetrycznych stawów obwodowych zbliżoną do reumatoidalnego zapalenia stawów, u mężczyzn natomiast – postać z zajęciem stawów kręgosłupa.

Przyczyna choroby nie jest znana, stwierdza się natomiast komponent genetyczny w patogenezie choroby. Istotną rolę w patogenezie zmian odgrywają cytokiny prozapalne w tym TNF-alfa.

Klasyfikacja: W ramach klasyfikacji łuszczycowego zapalenia stawów wyróżniamy następujące postacie choroby (wg Moll i Wright):

1. zapalenie kilku (lub jednego) stawów, zwykle niesymetryczne (oligoarthritis)
2. zapalenie wielostawowe z symetrycznymi zmianami w stawach, podobne do reumatoidalnego zapalenia stawów, jednak nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego IgM w surowicy, (polyarthritis)
3. zapalenie stawów rąk, głównie stawów międzypaliczkowych dalszych z częstym zajęciem paznokci (tzw. postać dystalna)
4. zapalenie stawów o bardzo ciężkim przebiegu, gdzie dochodzi do osteolizy kości palców (palce teleskopowe) oraz zajęcia stawów nośnych, tzw. postać mutilans
5. zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa skojarzone z poprzednimi postaciami

lub bez objawów ze strony innych stawów, podobne do zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, tzw. postać osiowa.

U około 95% chorych występuje zajęcie stawów obwodowych, zaś u około 5% chorych obserwuje się wyłącznie postać osiową. Zajęcie zarówno stawów obwodowych jak i postać osiową stwierdzić można natomiast u około 20 do 50% chorych. Należy jednak podkreślić, iż u większości tych chorych dominują objawy obwodowe. Często można obserwować asymptomatyczny przebieg zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupa, które uwidacznia się w badaniach obrazowych.

Przebieg choroby jest zróżnicowany. Początek może być ostry i przypominać napad dny moczanowej lub rzut gorączki reumatycznej. Częściej jednak objawy rozwijają się stopniowo. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i okresami słabo wyrażonych objawów. Prognoza choroby różni się: od łagodnej postaci jednostawowej o korzystnym rokowaniu do formy wielostawowej przebiegającej z nadżerkami i zniszczeniem układu kostno-stawowego, co wymaga szybkiego intensywnego leczenia dla zapobieżenia trwałej niesprawności i zwiększonej umieralności.

Zmiany w narządzie ruchu:

W przebiegu tej choroby, w odróżnieniu do reumatoidalnego zapalenia stawów (rzs), można obserwować asymetrię zmian stawowych. Zajęte stawy są najczęściej obrzęknięte, skóra nad nimi bywa zaczerwieniona, napięta. W późniejszych okresach dochodzi do zniekształceń stawów. Nie obserwuje się występowania guzków reumatoidalnych.

Charakterystycznym objawami łuszczycowego zapalenia stawów są: zapalenie dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk i stop, „palce kielbaskowate”, co jest uwarunkowane współistnieniem zapalenia przyczepu ścięgien i więzadeł oraz błony maziowej całego paliczka. W przebiegu łzs często obserwuje się też zmiany w paznokciach. U chorych obserwuje się tendencję do powstawania dużych zniekształceń rąk i stop.

Zmiany okołostawowe obejmują zapalenie przyczepów więzadeł, ścięgien, torebek stawowych i powięzi do kości. Do najczęściej spotykanych należą: zapalenie kaletki krętarzowej, zapalenie ścięgna Achillesa i zapalenie bocznego nadkłykcia. U chorych z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa, podobnie jak w innych spondyloartropatiach, może wystąpić zapalenie tęczówki.

Zmiany pozastawowe: Do zmian pozastawowych należą: zmiany oczne (zapalenia spojówek, błony naczyniowej), zmiany zapalne w jelitach oraz wtórna amyloidoz.

Zmiany skórne: Zapalenie stawów może towarzyszyć wszystkim postaciom łuszczycy skóry. W większości przypadków (ok. 60%) zmiany skórne poprzedzają rozwój zmian stawowych nawet o 20 lat, ale w ok. 16% przypadków przebieg może być odwrotny, a u ok. 10% chorych objawy skórne i stawowe mogą rozwijać się równocześnie. Ciężkość zmian skórnych i stawowych zwykle nie korelują ze sobą jednocześnie, jak i też pod wpływem klasycznego leczenia modyfikującego odpowiedź na leczenie zmian skórnych i stawowych może być zróżnicowana.

Kryteria diagnostyczne: Jak dotąd nie określono jeszcze powszechnie przyjętych kryteriów diagnostycznych w rozpoznaniu łuszczycowego zapalenia stawów. Pomocne w rozpoznaniu łuszczycy mogą być kryteria Benneta lub kryteria wg CASPAR.

Epidemiologia

W chwili obecnej nie ma dokładnych danych dotyczących epidemiologii łuszczycowego zapalenia stawów, ponieważ nie są prowadzone badania statystyczne tej jednostki chorobowej w Polsce. W Europie były prowadzone badania nad częstością tego schorzenia w kilku krajach.

W badaniu prowadzonym w Norwegii Zachodniej częstość łzs oceniono w dorosłej populacji na 1.95 na 1000 mieszkańców (0.195%), w tym 68.6% miało postać z zajęciem wielu stawów, 28.7% z zajęciem kilku stawów, zaś 2.7% z zajęciem kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych. Leki modyfikujące były stosowane u 40% chorych, w tym najczęściej był to metotreksat.

Dane pochodzące z Islandii szacują częstość łzs na przynajmniej 0.14% w dorosłej populacji, w tym najczęściej postać z zajęciem kilku stawów (44%), rzadziej z wielostawowym zajęciem (31%), z dominującym zajęciem zapalenia przyczepu ścięgien (8%) oraz u 7% wykazano zmiany o typie zapalenia stawów kręgosłupa. Z osób chorych na łzs 54% otrzymywało leki modyfikujące przebieg choroby.

Dlatego należałoby jako najbardziej prawdopodobne przyjąć, iż częstość łzs w dorosłej populacji wynosi 0.14%, (około 80% ludności Polski). Wynika z tego, iż w Polsce choruje na łzs około 44 000 osób.

Do ciężkich postaci łzs zaliczamy osoby z wielostawowym zajęciem stawów i /lub zajęciem kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych oraz jednocześnie wymagających podawania leków modyfikujących przebieg choroby. Należałoby tutaj przyjąć dane pochodzące z Islandii, gdzie obie postacie choroby dotyczyły 38% chorych (31% i 7%), z tym że 54%

wymagało przyjmowania leków modyfikujących przebieg choroby. Stąd należy odsetek tych chorych ostatecznie określić na 18.5%. (8140 chorych w Polsce)

Należy przyjąć model postępowania leczniczego wśród chorych na łzs, iż do leczenia anty-TNF powinni być kwalifikowani przede wszystkim chorzy z wielostawowym zajęciem stawów i/lub zajęciem stawów kręgosłupa (wyjątkowo kilkustawowym, gdy dotyczą one stawów nośnych) , gdy nie odpowiadają na leczenie modyfikujące, w tym również leflunomidem, który jest zarejestrowany w Polsce w leczeniu łzs; stwarza to większe możliwości terapeutyczne w przypadku niepowodzenia po metotreksacie.

W takiej zdefiniowanej sytuacji należy odsetek chorych z niepowodzeniem po lekach modyfikujących określić na około 20% (z 8140 chorych jest to 1630 chorych). U niektórych chorych będą istnieć przeciwwskazania do leczenia biologicznego; stąd należy szacować liczbę chorych wymagających leczenia anty-TNF na około 1200 chorych.

Opis programu

Substancje czynne finansowane w ramach programu (leki biologiczne):

Opis działania leków biologicznych

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym metodami inżynierii genetycznej. Wiąże się swoicie z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF) 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 ekspresji cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiedzialnych za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 ICAM-1). U chorych na łzs po leczeniu adalimumabem (badanie ADEPT) występowała poprawa stanu klinicznego już w 12 i 24 tygodniu leczenia określana kryteriami ACR, zmniejszeniem nasilenia zmian skórnych (PASI), poprawą parametrów sprawności funkcjonalnej (HAQ), zahamowaniem postępu zmian radiologicznych, zmniejszeniem stężenia białek ostrej fazy zapalenia. Zwykle występuje również poprawa parametrów hematologicznych przewlekłego procesu zapalnego. Stosowany może być łącznie z metotreksatem lub w monoterapii w dawce 40 mg co 2 tygodnie podskórnie.

Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF), 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 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 łzs powoduje u dużej części chorych istotne zmniejszenie bolesności i obrzęku stawów (ACR), czasu trwania sztywności porannej, oraz poprawę funkcji życiowych pacjentów (HAQ). Wskaźniki zmian skórnych (PASI) ulegają obniżeniu w grupie chorych na łzs, leczonych etanerceptem. Obserwuje się również spadek parametrów ostrej fazy, jak CRP a także spowolnienie postępu zmian nadżerkowych w rtg. Etanercept może być w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów stosowany w monoterapii lub łącznie z metotreksatem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub jeden raz w tygodniu 50 mg podskórnie.

Infliksymab 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. Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF, wykazując silne działanie przeciwzapalne. Tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez ten czynnik. W łzs leczenie infliksymabem zmniejsza liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów, występuje poprawa stanu klinicznego wg ACR, zmniejsza się liczba powikłań pozastawowych (dactylitis), nasilenie zmian skórnych.

Lek jest zarejestrowany w leczeniu łzs w kombinacji z metotreksatem lub w monoterapii, gdy u chorych leczenie metotreksatem było źle tolerowane lub były przeciwwskazania do podawania metotreksatu; infliximab należy podawać w infuzji dożylniej trwającej przez 2 godziny w ustalonym schemacie terapeutycznym (0, 2, 6 tydzień a następnie co 8 tygodni) w dawce 5 mg/kg m.c.

Świadczeniobiorcy

A. Kryteria kwalifikacji:

1. Pacjent jest kwalifikowany do programu lub do terapii alternatywnej przewidzianej 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) muszą zostać 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 następuje po dokonaniu kwalifikacji przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

3. Do programu kwalifikuje się:

3.1 pacjentów z ustalonym rozpoznaniem ŁZS:

Rozpoznanie ŁZS należy postawić na podstawie kryteriów Benneta lub CASPAR, jak poniżej:

1) kryteria diagnostyczne Benneta:

a) kryterium obowiązkowe:

wywiad dotyczący łuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej,

b) kryteria dodatkowe:

- obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda),
- obecność palców „kielbaskowatych” głównie stóp (dactylitis),
- niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp,
- nieobecność guzków reumatoidalnych,
- negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy,

- nadżerkowe zapalenie małych stawów, stwierdzone w badaniu radiologicznym, bez cech współistniejącej osteoporozy (wykluczenie nadżerkowej postaci choroby zwyrodnieniowej rąk),
- obecność zapalenia stawów krzyżowo biodrowych lub syndesmofitów (czasami nietypowych) lub kostnienia okołokręgosłupowego stwierdzona w badaniu radiologicznym.

Chorobę można rozpoznać, gdy spełnione jest kryterium obowiązkowe i co najmniej 3 kryteria dodatkowe.

2) kryteria klasyfikacyjne łuszczycowego zapalenia stawów wg CASPAR

Należy ustalić zapalną chorobę stawów oraz co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionej poniżej:

- a) łuszczyca obecnie – 2 pkt,
- b) wywiad łuszczycy – 1 pkt,
- c) wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy – 1 pkt,
- d) dactylitis – 1 pkt,
- e) brak czynnika reumatoidalnego – 1 pkt,
- f) dystrofia paznokci – 1 pkt.

3.2 pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby:

W przypadku zajęcia stawów obwodowych aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch różnych wizyt w odstępie przynajmniej 4 tygodni przy stabilnym leczeniu, po zastosowaniu w terapii przynajmniej dwóch leków modyfikujących podawanych przez okres 4 miesięcy (lub krócej, jeżeli wystąpiły objawy nietolerancji) w monoterapii lub kombinacji, jak w punkcie 3.3.1.

Należy aktywną postać choroby udokumentować tak, aby były spełnione wszystkie z 5 wymienionych poniżej kryteriów zapalenia stawów lub wszystkie kryteria dermatologiczne:

1) kryteria reumatologiczne:

- a) co najmniej 5 obrzękniętych stawów z 66 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni ,
- b) co najmniej 5 tkliwych stawów z 68 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- c) ogólna ocena przez pacjenta aktywności choroby jest określana jako aktywność w

dużym lub bardzo dużym stopniu, co odpowiada wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta,

d) ogólna ocena przez lekarza aktywności choroby jest określana jako aktywność w dużym lub bardzo dużym stopniu, co odpowiada wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta,

e) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), która wynosi więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; taka ocena powinna być dokonana również przez lekarza eksperta doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób zapalnych stawów; w tej ocenie ekspert opiera się w szczególności szybkiej progresji choroby, ze szczególnym uwzględnieniem zapalenia stawu biodrowego, dużego stężenia we krwi CRP lub wartości OB, słabej skuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych, liczbą podawanych uprzednio leków modyfikujących i możliwością alternatywnych sposobów leczenia, współistnieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych, początkiem choroby przed 16 rokiem życia, statusem aktywności zawodowej, występowaniem powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy potwierdzonej badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej, zajęciem narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, oceną progresji zmian radiologicznych oraz dawki podawanych jednocześnie kortykosteroidów; ocenę należy przeprowadzić jednokrotnie po drugim pomiarze liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz aktywności choroby wg pacjenta i lekarza opiekującego się chorym;

2) kryteria dermatologiczne:

a) zmiany skórne spełniające kryteria; PASI więcej niż 10,

b) DLQI więcej niż 10,

c) BSA więcej niż 10,

d) przy spełnieniu wszystkich powyższych kryteriów dermatologicznych wymagane dla kwalifikacji jest zajęcie 3 stawów; ocena powinna być dokonana przez lekarza-eksperta doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób zapalnych stawów,

e) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), która wynosi więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; taka ocena powinna być dokonana również przez lekarza - eksperta doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób zapalnych stawów; w tej ocenie ekspert opiera się w szczególności

na takich parametrach, jak: czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, ze szczególnym uwzględnieniem zapalenia stawu biodrowego, dużego stężenia we krwi CRP lub wartości OB, słabej skuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych, liczbą podawanych uprzednio leków modyfikujących i możliwością alternatywnych sposobów leczenia, współistnieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych, początkiem choroby przed 16 rokiem życia, statusem aktywności zawodowej, występowaniem powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy potwierdzonej badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej, zajęciem narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, oceną progresji zmian radiologicznych oraz dawki podawanych jednocześnie kortykosteroidów; ocenę należy przeprowadzić jednokrotnie po drugim pomiarze liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz aktywności choroby według pacjenta i lekarza opiekującego się chorym.

W przypadku dominującego obrazu zajęcia stawów osiowych należy kwalifikować chorych z:

- 1) zajęciem stawów krzyżowo – biodrowych odpowiadającym nowojorskim kryteriom rozpoznania zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa;
- 2) aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch różnych wizyt w odstępie przynajmniej 12 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie; należy wykazać niezadowalającą odpowiedź na co najmniej 2 tradycyjnie stosowane leki niesteroidowe przeciwzapalne, stosowane przez przynajmniej 3 miesiące każdy (nie podawane w tym samym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce; aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowalająca należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa, stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych.

Aktywną postać choroby należy udokumentować tak, aby były spełnione wszystkie 3 poniższe kryteria:

- 1) wartość BASDAI większy lub równy 4 – w dwukrotnych pomiarach, w odstępie co najmniej 12 tygodni;
- 2) ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy lub równy 4 cm - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni;
- 3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), która powinna być większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; takiej oceny dokonuje również lekarz doświadczony w leczeniu blokerami TNF – alfa

chorób zapalnych stawów; w tej ocenie ekspert powinien oprzeć się w szczególności na takich parametrach, jak czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby ze szczególnym uwzględnieniem zapalenia stawu biodrowego, dużych stężeń CRP we krwi lub wartości OB, kielbaskowatych palców stóp, słabej skuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ograniczenia ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa, zajęcia stawów obwodowych, początku choroby przed 16 rokiem życia, wartością BASFI, BASMI, statusu aktywności zawodowej, występowaniem powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy potwierdzonej badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej, zajęciem narządu wzroku z częstymi zapaleniami błony naczyniowej, oceny postępujących zmian radiologicznych ze zwróceniem uwagi na ankylozę kręgosłupa, czy skostnienie mostków międzykręgowych; ocena ta powinna być przeprowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI i VAS bólu kręgosłupa.

3.3 pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki

Aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki modyfikujące jest niezadowalająca, należy udokumentować nieskuteczność takiego leczenia:

- 1) w zakresie stawów obwodowych – nieskuteczność leczenia stwierdza się, gdy podawano co najmniej dwa leki modyfikujące chorobę, w tym metotreksat, z których każdy powinien być stosowany przez przynajmniej 4 miesiące w monoterapii lub w przypadku leczenia kombinowanego nie krócej niż 6 miesięcy, chyba że wystąpiły objawy nietolerancji; rekomendowane dawki dla metotreksatu wynoszą 25 mg jeden raz w tygodniu, sulfasalazyny 3 g/dobę, leflunomidu 20 mg jeden raz dziennie, a cyklosporyny od 3-5mg/kg m.c./dobę;
- 2) w przypadku dominującego obrazu zajęcia stawów osiowych - jako nieskuteczność leczenia przyjmuje się niezadowalającą odpowiedź na co najmniej 2 tradycyjnie stosowane leki niesteroidowe przeciwzapalne, stosowane przez przynajmniej 3 miesiące każdy (nie podawane w tym samym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce.

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

B. Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej, świadczenia za zgodą płatnika lub w ramach jednorodnych grup pacjentów

Do programu włączani są również chorzy, którzy uprzednio byli już leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej lub według świadczeń za zgodą płatnika, lub w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) cząsteczkami leków - inhibitorów TNF alfa, pod warunkiem, że spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli terapia ta była nieprzerwana do momentu wejścia w życie programu i wykazano w tym czasie skuteczność podawanego leku, wtedy terapia powinna być realizowana z wykorzystaniem tej samej cząsteczki leku z grupy inhibitorów TNF alfa.

W przypadku wystąpienia przerwy w leczeniu trwającej dłużej niż 12 tygodni, a krótszej niż 26 tygodni, należy u chorego wykonać jedynie badania pozwalające na określenie bezpieczeństwa podawanego leku oraz parametry aktywności i ciężkości choroby zgodnie z warunkami zawartymi w podrozdziale aktywna i ciężka postać choroby (punkt A.3.2 – kryteria kwalifikacji) i określić, czy chory spełnia nadal warunki udziału w programie terapeutycznym. Terapia jest realizowana lekiem stosowanym uprzednio, jeżeli był skuteczny.

Jeżeli przerwa była dłuższa niż 26 tygodni chory wymaga ponownej kwalifikacji do programu.

C. Kryteria niepozwalające na włączenie do programu ze względu na bezpieczeństwo

Do programu nie można kwalifikować chorych w następujących przypadkach przeciwwskazania bezwzględne):

- 1) okresu ciąży i laktacji;
- 2) aktywnego zakażenia (ostrego lub przewlekłego) bakteryjnego, wirusowego, grzybiczego lub pasożytniczego (szczególnie gruźlicy, infekcji wirusem HIV lub przewlekłego zapalenia wątroby typu B);
- 3) przebycia zakażenia oportunistycznego w okresie ostatnich 2 miesięcy (np. półpasiec), aktywnej infekcji cytomegalowirusem, *Pneumocystis carinii*;
- 4) infekcyjnego zapalenia stawu w okresie ostatnich 12 miesięcy;
- 5) zakażenia endoprotezy w okresie ostatnich 12 miesięcy lub w nieokreślonym czasie, jeżeli sztuczny staw nie został wymieniony;

- 6) ciężkiej niewydolności krążenia (klasa III lub IV wg NYHA);
- 7) udokumentowanego zespołu demielinizacyjnego lub w przypadkach wystąpienia objawów przypominających ten zespół;
- 8) przebycia w okresie ostatnich 5 lat chorób nowotworowych, w tym raków litych i układu krwiotwórczego lub chłonnego z możliwością progresji choroby lub jej wznowy.

Względnymi przeciwwskazaniami do stosowania leków - inhibitorów TNF alfa, w których podawanie tych leków jest obarczone dużym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych, są:

- 1) okoliczności związane z dużym ryzykiem zakażenia;
- 2) przewlekłe owrzodzenia podudzi;
- 3) wcześniej przebyta gruźlica - w okresie ostatnich 12 miesięcy lub niedawny kontakt z osobą chorą na gruźlicę;
- 4) cewnik w drogach moczowych utrzymywany na stałe;
- 5) u chorych, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy występowały nawracające infekcje w wywiadzie (co najmniej 4); należy zwrócić uwagę na infekcje dróg moczowych, zatok i zębopochodne;
- 6) źle kontrolowana cukrzyca;
- 7) przewlekła obturacyjna choroba płuc;
- 8) przebycie w okresie dłuższym niż 5 lat choroby nowotworowej, leczonej skutecznie i która uważana jest za wyleczoną;
- 9) zmiany przednowotworowe, w tym polipy jelita grubego, pęcherza moczowego, dysplazji szyjki macicy, mielodysplazji;
- 10) duże miano przeciwciał przeciwjądrowych, w tym dodatnie miano przeciwko natywnemu DNA.

U chorych leczonych inhibitorami TNF alfa należy liczyć się z możliwością uaktywnienia przebytej wcześniej gruźlicy. W grupie chorych z przebytym kiedykolwiek w przeszłości procesem gruźliczym lub wówczas, gdy podejmowane jest profilaktyczne leczenie

tuberkulostatykami, należy rozważyć wykonanie kontrolnego badania klatki piersiowej po 4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia inhibitorami TNF alfa.

Leczenie inhibitorami TNF alfa kobiet w okresie przed menopauzą powinno być prowadzone, gdy jest stosowana przez nie skuteczna antykoncepcja.

D. Kryteria zakończenia udziału w programie

W przypadku zajęcia stawów obwodowych:

- 1) nie uzyskano u chorego adekwatnej dobrej odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach leczenia (zgodnie z pkt 2 – monitorowanie leczenia);
- 2) jeżeli u chorego w trakcie zaplanowanych wizyt co 12 tygodni stwierdza się w następujących po sobie dwóch badaniach kontrolnych (w odstępie nie dłuższym niż 3 miesiące) ponowne zwiększenie któregośkolwiek z czterech parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby wg chorego i lekarza) tak, że chory ponownie nie spełnia warunków poprawy określonych w punkcie 2 - monitorowania leczenia;
- 3) uzyskaniu przez chorego mniej aktywności choroby wyrażonej 50% zmniejszeniem czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza), utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy;
- 4) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:
 - a) reakcja alergiczna na lek,
 - b) zakażenie o ciężkim przebiegu,
 - c) objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (nie związanych z amyloidozą),
 - d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna
 - e) stwierdzenie choroby nowotworowej,
 - f) zespołu toczniopodobnego,
 - g) wystąpienia innych objawów wymienionych poprzednio jako bezwzględne przeciwwskazania.

W przypadku zajęcia stawów osiowych:

- 1) nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 12 tygodniach leczenia (zgodnie z pkt 2 – monitorowanie leczenia);
- 2) jeżeli w trakcie zaplanowanych wizyt po każdym, dwóch kolejnych okresach 12 tygodniowych stwierdza się nieutrzymanie kryteriów zgodnych z definicją adekwatnej odpowiedzi na leczenie, terapia jest przerywana i pacjent kończy udział w programie;

- 3) uzyskaniu przez chorego małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI mniejszą niż 3, która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy;
- 4) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:
 - a) reakcja alergiczna na lek,
 - b) zakażenie o ciężkim przebiegu,
 - c) objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (nie związanych z amyloidozą),
 - d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,
 - e) stwierdzenie choroby nowotworowej,
 - f) zespołu toczniopodobnego,
 - g) wystąpienia innych objawów wymienionych poprzednio jako bezwzględne przeciwwskazania.

E. Kryteria kontynuacji programu terapii biologicznej lub zamiany jednej cząsteczki inhibitora TNF alfa na inną:

Po 9-12 miesiącach terapii inhibitorami TNF alfa i uzyskaniu przez chorego małej aktywności choroby:

- a) wyrażonej 50% zmniejszeniem czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza), utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy w przypadku zapalenia stawów obwodowych

lub

- b) wyrażonej wartością BASDAI mniejszym niż 3 utrzymującym się dłużej niż przez okres 6 miesięcy w przypadku zapalenia stawów osiowych

- leczenie należy odstawić.

W przypadku pacjenta, u którego stwierdzono nietolerancję na lek - inhibitor TNF alfa, od którego rozpoczęto leczenie, można rozważyć zastosowanie innego inhibitora TNF alfa wskazanego jako terapia alternatywna, ale jest to możliwe wyłącznie w przypadku udokumentowania uzyskania adekwatnej odpowiedzi na lek, który spowodował nietolerancję oraz nie utracenia jej po kolejnych 12 tygodniowych okresach oceny

wyników leczenia. Wymagane jest też udokumentowanie dokonania zgłoszenia działania niepożądanego zastosowanego leku, które spowodowało zaprzestanie jego stosowania.

Nie należy zamieniać jednego leku - inhibitora TNF alfa na drugi w przypadku braku skuteczności pierwszego.

F . Kryteria ponownego włączenia do programu

Pacjent, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania małej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono zaostrzenie choroby o 30% w każdym z kryteriów podanych w punkcie 2 – monitorowanie leczenia w stosunku do stanu chorego na wizycie kończącej leczenie w programie w przypadku dominującego zajęcia stawów obwodowych,

lub pacjent, który spełnia kryteria włączenia do programu w przypadku dominującego zajęcia stawów osiowych, jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji.

Pacjent jest włączany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało małą aktywność choroby.

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓWW PROGRAMIE

1. Dawkowanie

- 1) **adalimumab** należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 40 mg co 2 tygodnie;
- 2) **etanercept** należy podawać 50 mg podskórnie co tydzień;
- 3) **infliksymab** należy podać w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni.

Terapia powyższymi lekami nie wymaga równoczesnego podawania metotreksatu, ale u chorego z zapaleniem stawów obwodowych zalecane jest równoczesne jego podawanie w pełnej dawce 25 mg/tydzień, jeżeli nie ma przeciwwskazań.

2. Decyzja o wyborze leku

Terapią stosowaną w ramach programu u pacjentów chorych na ŁZS jest inhibitor TNF alfa, który został wskazany przez Ministra Zdrowia w komunikacie. Jest to najmniej kosztowna technologia medyczna z punktu widzenia płatnika publicznego (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.

Terapią alternatywną do terapii wskazanej w komunikacie Ministra Zdrowia w ramach programu u pacjentów chorych na ŁZS jest inhibitor TNF-alfa, który uzyskał status terapii alternatywnej po spełnieniu kryteriów kosztowych. Terapia alternatywna jest wskazywana w komunikacie Ministra Zdrowia raz na 6 miesięcy, po negocjacjach cenowych przeprowadzonych z podmiotami odpowiedzialnymi.

3. Kryteria i warunki zamiany terapii inicjującej na inną:

- 1) pacjent, będący w trakcie terapii przy użyciu innej cząsteczki 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 będzie prowadzona w najniższej, zarejestrowanej jako skuteczna dawce;
- 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 inhibitora TNF alfa, wymienioną w przedmiotowym terapeutycznym programie zdrowotnym, możliwa jest tylko w przypadku wystąpienia przynajmniej jednej z sytuacji wymienionych poniżej:
 - a) wystąpienia nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze,
 - b) wystąpienia 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,
 - c) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem klinicznym pacjenta, przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego.

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

1. Badania przy kwalifikacji:

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

- 1) morfologia krwi;
- 2) płytki krwi (PLT);
- 3) odczyn Biernackiego (OB);
- 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
- 5) aminotransferaza alaninowa (AlAT);
- 6) stężenie kreatyniny w surowicy;
- 7) białko C-reaktywne;
- 8) badanie ogólne moczu;
- 9) próba tuberkulinowa lub Quantiferone;
- 10) obecność czynnika reumatoidalnego (RF);
- 11) obecność antygenu HBs;
- 12) przeciwciała HCV;
- 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/ Ab Combo).

Ponadto wymagane jest wykonanie:

- 1) RTG klatki piersiowej do 3 miesięcy przed kwalifikacją;
- 2) wskazane jest, aby u kobiet przed rozpoczęciem terapii było wykonane badanie ginekologiczne, mammograficzne lub badanie USG piersi.

2. Monitorowanie leczenia

Chory powinien być poddany dokładnej ocenie skuteczności zastosowanego leczenia po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia inhibitorami TNF-alfa.

- 1) W przypadku zajęcia stawów obwodowych za adekwatną odpowiedź na leczenie należy uznać zmniejszenie przynajmniej o 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie w skali Likerta o przynajmniej jedną jednostkę w aktywności choroby według chorego, jak i lekarza.
- 2) U chorych z zajęciem kręgosłupa za adekwatną odpowiedź na leczenie, której uzyskanie warunkuje powodzenie dalszej kontynuacji terapii, należy uznać zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia lub o 2 jednostki, ale wówczas jego wartość nie może być wyższa jak 4.
- 3) Analizie należy również poddać w tym okresie:
 - a) zmniejszenie wskaźników ostrej fazy we krwi (OB i CRP),
 - b) dane z badania przedmiotowego.

Wizyty monitorujące powinny się odbywać co 12 tygodni. W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące czynności:

- 1) pobranie krwi i wykonanie następujących badań: morfologia krwi, OB, CRP, Aspat, Alat;
- 2) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;
- 3) badanie przedmiotowe lekarskie;
- 4) na podstawie oceny skuteczności i bezpieczeństwa podawanego leku zdecydowanie o kontynuowaniu lub wyłączeniu chorego z programu.

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) Dane dotyczące kosztorysu rocznego leczenia wybranym preparatem, monitorowania leczenia i oceny efektów leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.
- c) 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.