

**LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10: M 05, M 06)**

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p><b>A. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p><b>1.</b> Pacjent jest kwalifikowany do programu i kolejnych linii leczenia biologicznego 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.</p> <p><b>2.</b> 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.</p> <p>Finansowanie zastosowania substancji czynnej wymienionej 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.</p> <p><b>3. Do programu kwalifikuje się:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjentów w wieku 18 lat i powyżej;</li> <li>2) pacjentów z agresywną postacią RZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci podskórnej) przez okres co najmniej 3 miesięcy (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających</li> </ol>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>1. Tocilizumab podaje się raz na 4 tygodnie (+/-3 dni) we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę w dawce 8 mg/kg masy ciała. Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg maksymalna dawka wynosi 800 mg na infuzję.</p> <p>W przypadku wystąpienia nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych wykonywanych w ramach monitorowania leczenia należy odpowiednio dostosować dawkę tocilizumabu zgodnie z zaleceniami opisanymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Leczenie tocilizumabem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, tocilizumab może być podany jako monoterapia.</p> <p>Wszyscy chorzy leczeni tocilizumabem powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta</p> <p>2. Certolizumab pegol podaje się w dawce 400 mg podskórnie w tygodniach 0, 2 i 4, a następnie w dawce 200 mg podskórnie</p>	<p><b>A. Badania przy kwalifikacji do programu</b></p> <p>W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czynnik reumatoidalny w surowicy – u pacjentów z RZS;</li> <li>2) morfologia krwi; w przypadku terapii tocilizumabem wykonuje się morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, a w przypadku terapii certolizumabem pegol wykonuje się morfologię krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów;</li> <li>3) płytki krwi (PLT);</li> <li>4) odczyn Biernackiego (OB);</li> <li>5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</li> <li>6) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</li> <li>7) stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>9) badanie ogólne moczu;</li> <li>10) próba tuberkulinowa lub Quantiferon test;</li> <li>11) obecność antygenu HBS;</li> <li>12) przeciwciała anti-HCV;</li> <li>13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>14) stężenie elektrolitów w surowicy;</li> <li>15) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie</li> </ol>

<p>do ich zmniejszenia);</p> <p>Okres leczenia metotreksatem, jako jednym z dwóch leków, musi uwzględniać dodatkowo okres dochodzenia do dawkowania maksymalnego.</p> <p>3) pacjentów z RZS o agresywnym przebiegu choroby - stopień aktywności schorzenia określony jako DAS28 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;</p> <p>4) pacjentów z RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych, u których aktywność choroby wyrażona współczynnikiem DAS jest wyższa niż 3,7;</p> <p>5) pacjentów z innymi niż wymienione w pkt 2 – 4 postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS28 i DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) z zapaleniem błony naczyniowej oka,</li> <li>b) z postacią uogólnioną (Zespół Stilla),</li> <li>c) z RZS powikłanym krioglobulinemią,</li> <li>d) w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</li> </ul> <p>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 okresu leczenia klasycznymi lekami DMARD.</p> <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 3 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki tocilizumabu, a w przypadku certolizumabu do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki.</p> <p><b>B. Zasady kwalifikacji do leczenia tocilizumabem i certolizumabem</b></p> <p>1. Tocilizumab, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest stosowany w pierwszej albo kolejnych liniach leczenia dorosłych pacjentów, z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono</p>	<p>co dwa tygodnie.</p> <p>Leczenie certolizumabem pegol wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Certolizumab pegol może być stosowany w monoterapii kiedy niemożliwe jest stosowanie metotreksatu w przypadkach określonych w opisie programu.</p> <p>Wszyscy chorzy leczeni certolizumabem pegol powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.</p> <p>Metotreksat (w formie doustnej lub podskórnej) należy podawać w dawce 25 mg/tydzień, jeżeli taka dawka jest tolerowana.</p>	<p>do 3 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>16) EKG z opisem;</p> <p>17) 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;</p> <p>18) u kobiet zaleca się wykonanie mammografii lub USG piersi;</p> <p>19) u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem oznacza się profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów .</p> <p><b>B. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>W celu monitorowania leczenia wykonuje się nie rzadziej, niż w wyznaczonych terminach następujące badania:</p> <p>1) u pacjentów z RZS po 90 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki terapii pierwszoliniowej należy oznaczyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologię krwi,</li> <li>b) odczyn Biernackiego (OB),</li> <li>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>d) stężenie kreatyniny w surowicy</li> </ul> <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS.</p> <p>W przypadku kontynuowania terapii wszystkie wymienione powyżej badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni). Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.</p> <p>2) u pacjentów z RZS w przypadku zastosowania terapii drugiej linii po kolejnych 90 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki leku drugiej linii należy oznaczyć:</p>
---	--	---

niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia w ramach innych programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF), pod warunkiem, że tocilizumab nie został zastosowany we wcześniejszej linii leczenia.

W przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana tocilizumab może być podawany w monoterapii.

2. Certolizumab pegol, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest stosowany w pierwszej albo drugiej linii leczenia dorosłych pacjentów, z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia w ramach innych programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF), pod warunkiem, że certolizumab pegol nie został zastosowany we wcześniejszej linii leczenia

W przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana certolizumab pegol może być podawany w monoterapii.

W trakcie całej terapii pacjenta lekami biologicznymi ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym dopuszcza się zastosowanie kolejno nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa u tego pacjenta.

### **C. Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej lub Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP).**

1. Do programu kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej lub Jednorodnych Grup Pacjentów, certolizumabem lub tocilizumabem, nieujętych wcześniej w opisach programów, zakwalifikowanych zgodnie ze wskazaniami wymienionymi w programie.

- 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.

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

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

3) W przypadku zastosowania tocilizumabu w terapii pierwszej lub kolejnej linii leczenia biologicznego niezależnie od powyższych ocenających poprawę należy wykonać:

Nie później niż po 60 dniach (+/- 14 dni), 120 dniach (+/- 14 dni) i 180 dniach (+/- 14dni) od podania pierwszej dawki w terapii kolejnej linii tocilizumabem należy oznaczyć:

- a) aktywność AspAT i AlAT
- b) profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów
- c) morfologię krwi z rozmazem
- d) płytki krwi (PLT);

W przypadku kontynuowania terapii aktywność AspAt i AlAT należy powtarzać nie rzadziej niż po kolejnych 90 dniach ( $\pm$  14 dni).

Pozostałe wymienione powyżej badania należy powtarzać po każdych kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).

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

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 leku wskazanego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

Warunkiem kwalifikacji do programu jest wykazanie w dokumentacji medycznej spełnienia przez chorego w momencie wdrożenia leczenia kryteriów kwalifikacji obowiązujących w obecnym programie i adekwatnej odpowiedzi na leczenie, rozumianej jako zmniejszenie DAS28 lub DAS o wartość większą niż 1,2, po pierwszych 3 miesiącach terapii certolizumabem lub tocilizumabem, oraz stwierdzana w trakcie każdego następnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 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 zapisami programu, 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 DAS28 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:**

1. Pacjent będący w trakcie terapii przy użyciu certolizumabu lub tocilizumabu i u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną.
2. Terapia jest prowadzona w najniższej dawce, zarejestrowanej jako skuteczna.
3. Każdorazowo zmiana terapii na terapię innym lekiem wymaga uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.
4. Zamiana terapii pierwszoliniowej na terapię inną cząsteczką leku biologicznego

(stosowaną razem z metotreksatem, lub jako monoterapia) wymienioną w programach lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:

- 1) brak skuteczności stosowania terapii pierwszoliniowej po 3 miesiącach jej stosowania;
- 2) wystąpienie nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze;
- 3) 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, jeżeli ta musi być stosowana wraz z metotreksatem;
- 4) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku biologicznego;
- 5) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem lekarskim pacjenta (wykonanym w związku z realizacją programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub o przebiegu agresywnym) przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego lub metotreksatu.
- 6) Pkt 2,3 i 5 mają zastosowanie także w kolejnych liniach leczenia

**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) czynne ciężkie zakażenia
- 5) przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w okresie ostatnich 3 miesięcy;
- 6) przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywne infekcje spowodowane Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, odporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia gruźlicze;

- 7) udokumentowana infekcja HIV;
- 8) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;
- 9) stwierdzone choroby demielinizacyjne;
- 10) wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;
- 11) stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat;
- 12) obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby;
- 13) Leczenie tocilizumabem jest przeciwwskazane u chorych z aktywnością AIAT lub AspAT większą jak pięć razy powyżej normy lub jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza od  $0,5 \times 10^9$  /l lub liczba płytek krwi mniejsza od  $50 \times 10^3$ / $\mu$ l.
- 14) Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tocilizumabem u chorych z aktywnością AIAT lub AspAT przekraczającą trzy razy normę (potwierdzone w kolejnych oznaczeniach) lub jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest niższa od  $2 \times 10^9$ /litr lub liczba płytek niższa od  $100 \times 10^3$ / $\mu$ l. W takich przypadkach potrzebna jest zgoda Zespołu Koordynującego z ustalonym indywidualnie dla każdego pacjenta schematem badań monitorujących.

**G. Kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii terapii biologicznej:**

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, DAS28 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; cząsteczką preferowaną jest

metotreksat,

b) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie tj.: stwierdzenie po pierwszych 3 miesiącach terapii pierwszoliniowej tocilizumabem lub certolizumabem braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2),

c) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzone po pierwszych 3 miesiącach terapii tocilizumabem lub certolizumabem, 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 pierwszoliniowej z powodu nieskuteczności po 3 miesiącach na tocilizumab lub certolizumab- brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po kolejnych 3 miesiącach terapii braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2),

e) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzona w trakcie każdego kolejnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania podczas którego, stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie), rozumiana jako brak zmniejszenia DAS28 lub DAS o wartość równa lub większą niż 1,2, w stosunku do wartości wyjściowej stwierdzonej podczas przeprowadzonej wcześniejszej kontroli;

f) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:

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

g) leczenie tocilizumabem należy przerwać w przypadku utrzymania się w kolejnych oznaczeniach co 4 tygodnie aktywności AlAT lub AspAT większej niż trzy razy powyżej górnej granicy normy lub po jednorazowym stwierdzeniu aktywności większej niż pięć razy powyżej górnej granicy normy

h) leczenie tocilizumabem należy przerwać w przypadku obniżenia bezwzględnej

liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej  $0,5 \times 10^9$  /litr lub liczba płytek krwi mniejsza niż  $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

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 DAS28 lub DAS.

#### **H. Określenie czasu leczenia w programie**

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