

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>A. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1. 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>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 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>3. Do programu kwalifikuje się:</p>	<p>Dawkowanie</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. 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. 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 podskórnym w tygodniach 0, 2 i 4, a następnie w dawce 200 mg podskórnym 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>A. Badania przy kwalifikacji do programu</p> <p>W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) czynnik reumatoidalny w surowicy – u pacjentów z RZS; 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; 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 anti-HCV; 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 14) stężenie elektrolitów w surowicy; 15) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 16) EKG z opisem; 17) dwukrotne obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub

<p>1) pacjentów w wieku 18 lat i powyżej;</p> <p>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 do ich zmniejszenia); 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> <p>a) z zapaleniem błony naczyniowej oka, b) z postacią uogólnioną (Zespół Stilla), c) z RZS powikłanym krioglobulinemią, d) w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, leczenie biologiczne może być rozpoczęte</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>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. Monitorowanie leczenia</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> <p>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.</p> <p>W przypadku kontynuowania terapii wszystkie wymienione powyżej badania należy powtarzać po każdych kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).</p> <p>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> <p>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.</p> <p>W przypadku kontynuowania terapii badania należy</p>
--	---	--

<p>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. Zasady kwalifikacji do leczenia tocilizumabem i certolizumabem</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 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 niniejszego lub 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.</p> <p>W przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana tocilizumab może być podawany w monoterapii.</p> <p>2. Certolizumab pegol, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest stosowany w pierwszej albo drugiej linii leczenia pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, 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 niniejszego lub innych programów</p>		<p>powtarzać po każdych kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni). Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.</p> <p>3) W przypadku zastosowania tocilizumabu w terapii pierwszej lub kolejnej linii leczenia biologicznego niezależnie od powyższych oceniających 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:</p> <ul style="list-style-type: none">a) aktywność AspAT i AlATb) profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydówc) morfologię krwi z rozmazemd) płytki krwi (PLT); <p>W przypadku kontynuowania terapii aktywność AspAT i AlAT należy powtarzać nie rzadziej niż po kolejnych 90 dniach (\pm 14 dni).</p> <p>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.</p>
--	--	--

lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, 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).

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.

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,

<p>odmiedniczkowe zapalenie nerek w okresie ostatnich 3 miesięcy;</p> <p>6) przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywne infekcje spowodowane Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, oporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia gruźlicze;</p> <p>7) udokumentowana infekcja HIV;</p> <p>8) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;</p> <p>9) stwierdzone choroby demielinizacyjne;</p> <p>10) wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;</p> <p>11) stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat;</p> <p>12) obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby;</p> <p>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 $50 \times 10^3 / \mu l$.</p> <p>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 $2 \times 10^9 / \text{litr}$ 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.</p>		
---	--	--

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; częsteczką 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

<p>lub DAS o więcej niż 1,2),</p> <p>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;</p> <p>f) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none">- 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. <p>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</p> <p>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 50×10^3 /μl.</p> <p>Po stwierdzeniu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia pacjenta w remisję, po 30 dniach od jej stwierdzenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none">1) morfologię krwi;2) OB;3) białko C-reaktywne;4) obliczenie wartości wskaźnika DAS28 lub DAS.		
---	--	--

<p>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.</p>		
---	--	--