Załącznik B.36.

LECZENIE INHIBITORAMI TNF ALFA ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z CIĘŻKĄ, AKTYWNĄ POSTACIĄ ZESZTYWNIAJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK) (ICD-10 M 45)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
Kryteria kwalifikacji: 1. Pacjent jest kwalifikowany do programu i kolejnych linii leczenia biologicznego przewidzianych przez program 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.	**Adalimumab** należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 40 mg co 2 tygodnie. **Etanercept** należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień. **Golimumab** podaje się podskórnie w dawce 50 mg raz na miesiąc (± 1 dzień) tego samego dnia każdego miesiąca. **Infliksymab** należy podawać w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylnej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni. Nie należy zamieniać jednego leku anty TNF-alfa na drugi w przypadku braku lub zaniku skuteczności pierwszego **Kryteria i warunki zamiany terapii na inną** 1. U pacjenta będącego w trakcie terapii przy użyciu cząsteczki leku - inhibitora TNF-alfa, u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie nie dokonuje się zmiany terapii. 2. Zmiana terapii każdorazowo wymaga uzyskania uprzedniej zgody Zespołu Koordynującego. 3. Zmiana terapii na inną, wymienioną w programie, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: 1) wystąpienia nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze;	**1. Badania przy kwalifikacji** 1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości; 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) białko C-reaktywne; 9) badanie ogólne moczu; 10) próba tuberkulinowa lub Quantiferone; 11) obecność antygenu HBs; 12) przeciwciała HCV; 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo) – po uzyskaniu zgody pacjenta; 14) stężenie elektrolitów w surowicy. Ponadto wymagane jest wykonanie przed kwalifikacją do programu: 1) RTG klatki piersiowej (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 2) EKG z opisem; 3) badanie stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza rozpoznanie ZZSK; 4) opcjonalnie wykonanie rezonansu magnetycznego lub tomografii stawów krzyżowo-biodrowych jeżeli

3. Do programu kwalifikuje się pacjentów z: 1) rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich; 2) aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 12 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie, którzy wykazują niezadowalającą odpowiedź na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane leki niesteroidowe przeciwzapalne, stosowane przez co najmniej 3 miesiące (niepodawane 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 lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgnistych. Aktywną postać choroby należy udokumentować tak, aby były spełnione wszystkie 3 poniższe kryteria: 1) wartość BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) 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; taka ocena powinna być dokonana również przez drugiego lekarza doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych; w tej ocenie ekspert powinien oprzeć się w szczególności	2) 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; 3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego.	wynik RTG stawów krzyżowo-biodrowych jest niejednoznaczny a objawy kliniczne wskazują na ich zajęcie; 5) wskazane wykonanie u kobiet przed rozpoczęciem terapii badania ginekologicznego, mammograficznego lub badania USG piersi. **2. Monitorowanie leczenia** Pacjenta poddaje się dokładnej ocenie skuteczności zastosowanego leczenia po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia inhibitorami TNF alfa, celem ustalenia, czy została osiągnięta adekwatna odpowiedź na leczenie. 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 cm oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm. Wizyty monitorujące mają się odbywać po każdych kolejnych 12 tygodniach. W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest obowiązany wykonać następujące czynności: 1) badanie morfologii z rozmazem, OB, CRP, AspAT, AlAT; 2) wypełnienie przez pacjenta skali VAS bólu kręgosłupa i kwestionariusza BASDAI oraz obliczenie przez lekarza wartości BASDAI.

na takich parametrach, jak czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, ze szczególnym uwzględnieniem zapalenia stawu biodrowego, dużych stężeń CRP we krwi lub wartości OB, kiełbaskowatych 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. **Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów z ZZSK leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej, świadczeń za zgodą płatnika lub w ramach jednorodnych grup pacjentów**: Do programu kwalifikowani są również pacjenci, którzy uprzednio byli już leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej, świadczeń za zgodą płatnika lub w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) cząsteczkami leków - inhibitorów TNF alfa. Jeżeli terapia ta była nieprzerwana i trwała dłużej niż 12 tygodni oraz wykazano w tym czasie wystąpienie i utrzymanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie, terapia powinna być realizowana z wykorzystaniem tej samej cząsteczki leku - inhibitora TNF alfa. W przypadku wystąpienia przerwy w leczeniu trwającej dłużej niż 12 tygodni, a krótszej niż 26 tygodni, należy u pacjenta wykonać badania pozwalające na określenie bezpieczeństwa		

podawanego leku oraz parametry aktywności i ciężkości choroby zgodnie z warunkami dotyczącymi aktywnej i ciężkiej postaci choroby i określić, czy u pacjenta wystąpiła i utrzymała się adekwatna odpowiedź na leczenie oraz czy spełnia nadal warunki udziału w programie. Kontynuacja terapii w tym przypadku powinna odbywać się z zastosowaniem leku wskazanego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. **Kryteria ponownej kwalifikacji do programu pacjentów z ZZSK:** 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 (wzrost BASDAI do wartości większej lub równej 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. **Określenie czasu leczenia w programie:** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. **Wyłączenie z leczenia:** Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu: 1) przeciwwskazania bezwzględne: a) okres ciąży i laktacji, b) aktywne zakażenie (ostre lub przewlekłe) bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze (szczególnie gruźlicy, infekcji wirusem HIV lub przewlekłego zapalenia wątroby typu B),		

c) przebycia zakażenia oportunistycznego w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywnej infekcji Cytomegalowirusem, Pneumocystis carinii, d) infekcyjnego zapalenia stawu w okresie ostatnich 12 miesięcy, e) zakażenia endoprotezy w okresie ostatnich 12 miesięcy lub w nieokreślonym czasie, jeżeli sztuczny staw nie został wymieniony, f) ciężkiej niewydolności krążenia (klasa III lub IV według NYHA), g) udokumentowanego zespołu demielinizacyjnego lub w przypadkach wystąpienia objawów przypominających ten zespół, h) przebycia w okresie ostatnich 5 lat chorób nowotworowych, w tym raków litych i układu krwiotwórczego lub chłonnego z możliwością progresji choroby lub jej wznowy; 2) przeciwwskazania względne do stosowania leków - inhibitorów TNF alfa, w których ich podawanie jest obarczone dużym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych: a) okoliczności związane z dużym ryzykiem zakażenia: – przewlekłe owrzodzenia podudzi, – wcześniej przebyta gruźlica - w okresie ostatnich 12 miesięcy lub niedawny kontakt z osobą chorą na gruźlicę, – cewnik w drogach moczowych utrzymywany na stale, – nawracające infekcje (co najmniej 4) w okresie ostatnich 12 miesięcy, w szczególności infekcje dróg moczowych, zatok i zębopochodne, – źle kontrolowana cukrzyca, – przewlekła obturacyjna choroba płuc, b) przebycie w okresie dłuższym niż 5 lat choroby nowotworowej, leczonej skutecznie i która uważana jest za wyleczoną,		

c) zmiany przednowotworowe, w tym polipy jelita grubego pęcherza moczowego, dysplazja szyjki macicy, mielodysplazja. d) wysokie miano przeciwciał przeciwjądrowych, w tym dodatnie miano przeciwko natywnemu DNA. U świadczeniobiorców leczonych inhibitorami TNF alfa należy liczyć się z możliwością uaktywnienia przebytej wcześniej gruźlicy. W grupie świadczeniobiorców 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 stosowana jest przez nie skuteczna antykoncepcja. Wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliximabu. 3) kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej: a) nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 12 tygodniach leczenia (zgodnie z definicją), b) stwierdzenie w trakcie zaplanowanych wizyt po każdych dwóch kolejnych okresach 12 tygodniowych nieutrzymania kryteriów zgodnych z definicją adekwatnej odpowiedzi na leczenie, terapia jest przerywana i świadczeniobiorca kończy udział w programie, c) uzyskanie przez świadczeniobiorcę małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3, która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy, d) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:		

– reakcja alergiczna na lek, – zakażenie o ciężkim przebiegu, – objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (niezwiązanych z amyloidozą), – pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, – stwierdzenie choroby nowotworowej, e) wystąpienie innych objawów wymienionych w pkt 1 jako bezwzględne przeciwwskazania.		