

Załącznika B.33.

LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06, M 08)

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.</p> <p>2. Do programu kwalifikuje się:</p> <p>1) pacjentów z RZS i MIZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby:</p> <p>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),</p> <p>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).</p> <p>Okres leczenia metotretksatem, jako jednym z dwóch leków, musi uwzględniać dodatkowo okres dochodzenia do dawkowania maksymalnego.</p> <p>Metotretksat (w formie doustnej lub podskórnej) należy podawać w dawce 25 mg/tydzień, jeżeli taka dawka jest</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1 Adalimumab należy podawać w dawce 40 mg, we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie</p> <p>1.2 Etanercept należy podać:</p> <p>1) dorośli – w dawce 50 mg podskórnie co tydzień;</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Leczenie powyższymi lekami wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, etanercept i adalimumab może być podany jako monoterapia.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</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; 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) 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.

<p>tolerowana. U dzieci do 16 roku życia stosowana dawka metotreksatu powinna wynosić 10-20 mg/m² na tydzień (maksymalnie 25 mg/m² na tydzień).</p> <p>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;</p> <p>3) pacjentów z RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych, u których aktywność choroby wyrażona współczynnikiem DAS jest wyższa niż 3,7;</p> <p>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;</p> <p>5) pacjentów z innymi niż wymienione w pkt 1 – 4 postaciami RZS i MIZS, niezależnie od wartości DAS 28 i DAS:</p> <ul style="list-style-type: none">a) z zapaleniem błony naczyniowej oka,b) z postacią uogólnioną (Zespół Stilla),c) z RZS powikłanym krioglobulinemią,d) z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwała ponad 6 miesięcy mimo leczenia metotreksatem,e) w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. <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 i MIZS okresu leczenia klasycznymi lekami DMARD.</p>	<p>1.5 Golimumab podaje się podskórnie w dawce 50 mg raz na miesiąc (\pm 1 dzień) tego samego dnia każdego miesiąca.</p> <p>Leczenie golimumabem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Metotreksat (w formie doustnej lub podskórnej) należy podawać w dawce 25 mg/tydzień, jeżeli taka dawka jest tolerowana. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych, nie zaleca się podawania golimumabu równocześnie z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń.</p> <p>Wszyscy chorzy leczeni golimumabem powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.</p>	<p>2. 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 (\pm 14 dni) od podania pierwszej dawki terapii pierwszoliniowej należy oznaczyć:</p> <ul style="list-style-type: none">a) morfologię krwi,b) odczyn Biernackiego (OB),c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),d) stężenie kreatyniny w surowicy <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS;</p> <p>2) u pacjentów z RZS w przypadku zastosowania terapii drugiej linii inhibitorem anty TNF alfa po kolejnych 90 dniach (\pm 14 dni) od podania pierwszej dawki leku drugiej linii należy oznaczyć:</p> <ul style="list-style-type: none">a) morfologię krwi,b) odczyn Biernackiego (OB),c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),d) stężenie kreatyniny w surowicy <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS.</p> <p>W przypadku kontynuowania terapii badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 14 dni).</p> <p>W przypadku stosowania rytuxymabu w 180 dniu (\pm 14 dni) od podania każdej kolejnej dawki należy wykonać badania laboratoryjne jak w punkcie 2.2. – monitorowanie leczenia oraz dokonać oceny skuteczności leczenia.</p> <p>W przypadku stosowania rytuxymabu w 180 dniu od podania pierwszej dawki należy ponadto zbadać stężenie immunoglobulin w surowicy oraz wykonać badanie EKG.</p> <p>Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.</p>
--	--	---

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

1.2. Leczeniem drugoliniowym w ramach programu u pacjentów chorych na RZS jest inhibitor TNF alfa lub rytuksymab Rytuksymab jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów.

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.

C. Kryteria ponownego włączenia do programu

Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego

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).

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

3. Monitorowanie programu:

- 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

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.

D. Kryteria i warunki zamiany terapii:

1. Pacjent będący w trakcie terapii przy użyciu leku - inhibitora TNF alfa i u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną.
2. Terapia pierwszoliniowa 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 - inhibitora TNF alfa, stosowaną razem z metotreksatem, lub jako monoterapia wymienioną w terapeutycznym programie zdrowotnym, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:
 - 1) brak skuteczności stosowania terapii pierwszoliniowej po 3 miesiącach jej stosowania;
 - 2) u chorych na MIZS brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 6 miesiącach leczenia pierwszym zastosowanym lekiem (z uwzględnieniem ograniczeń wskazanych w pkt. B.2.1);
 - 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 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.

E. 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, odporne 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.

F. 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 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 niskiej aktywności choroby; 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 pierwszoliniowej lub innym lekiem - inhibitorem TNF alfa 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

<p>pierwszoliniowej 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),</p> <p>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),</p> <p>f) 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 równą lub większą niż 1,2, w stosunku do wartości stwierdzonej podczas przeprowadzonej wcześniejszej kontroli,</p> <p>g) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none">- reakcja alergiczna na lek,- zakażenie o ciężkim przebiegu,- objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,- pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,- stwierdzenie choroby nowotworowej. <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) oznaczenie białka C-reaktywnego;4) obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS. <p>2) w przypadku pacjentów z MIZS:</p> <p>a) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po 6 miesiącach terapii braku efektów terapii lub ponowne zaostrenie aktywności choroby, określane na podstawie</p>		
---	--	--

<p>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),</p> <p>b) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po każdym 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,</p> <p>c) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none">- reakcja alergiczna na lek,- zakażenie o ciężkim przebiegu,- objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,- wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej,- stwierdzenie choroby nowotworowej. <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 DAS 28 lub DAS. <p>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.</p>		
--	--	--

<p>Ewentualne dalsze leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>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.</p> <p>G. Określenie czasu leczenia w programie Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu (kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii terapii biologicznej) określają czas leczenia w programie.</p>		
--	--	--