

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

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA SUBSTANCJI CZYNNYCH W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<b>REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW</b>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji:</b></p> <p>1) Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma konwencjonalnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ksLMPCh) w dawkach wskazanych w obowiązujących zaleceniach EULAR, przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym (w tym niepowodzenie terapii optymalnymi dawkami metotreksatu – także w postaci do podania podskórnego – przez okres co najmniej 2 miesięcy):</p> <p>a) z ciężką postacią choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1 miesiąca. Ciężką postacią choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo</li> <li>- wartość DAS – większa niż 3,7, albo</li> <li>- wartość SDAI – większa niż 26 lub</li> </ul> <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z postacią uogólnioną (Zespół Still'a u dorosłych),</li> </ul>	<p><b>1. Dawkowanie:</b></p> <p>1) Inhibitory TNF alfa albo tocilizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>2) Rytuksymab należy podać w formie dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg w dniach 0 i 14. Kolejny cykl leczenia odbywa się nie wcześniej niż po ocenie skuteczności terapii po 180 dniach terapii.</p> <p>3) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (także w postaci do podania podskórnego) w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej przez chorego dawce. W przypadku wystąpienia przeciwskażeń do stosowania metotreksatu – adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, tocilizumab należy podawać z sulfasalazyną lub leflunomidem w optymalnych dawkach. W wyjątkowych sytuacjach, adalimumab, certolizumab, etanercept, tocilizumab można stosować w monoterapii.</p> <p>4) W ramach programu dopuszcza się modyfikację wypadającego terminu podania substancji czynnej leku biologicznego o ± 3 dni.</p> <p>5) U pacjenta, u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:</p> <p>a) stwierdzenie umiarkowanej aktywności choroby po</p>	<p><b>1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP jeżeli RF jest nieobecny – kiedykolwiek w przeszłości;</li> <li>2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon</li> <li>3) obecność antygenu HBS;</li> <li>4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</li> <li>5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo)</li> <li>6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>7) EKG z opisem;</li> <li>8) u kobiet: badanie ginekologiczne, mammograficzne lub USG piersi.</li> </ol> <p><b>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc przed kwalifikacją:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem, a w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</li> <li>2) płytki krwi (PLT);</li> <li>3) odczyn Biernackiego (OB);</li> </ol>

<p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z RZS powikłanym krieglobulinemią, amyloidozą, lub zapaleniem naczyń.</li> </ul> <p>3) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium ust.1 pkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą, lub</li> <li>- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL.</li> <li>- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS);</li> </ul> <p>b) rytyksymabem – w szczególnych przypadkach, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania rytyksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki inhibitora TNF – alfa.</p> <p>4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się bez konieczności spełnienia kryterium ust.1 pkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą, lub</li> <li>- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z</li> </ul>	<p>3 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej – dotyczy terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem,</p> <p>b) stwierdzenie wystąpienia remisji (lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie remisji nie było możliwe) po 6 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej</p> <p>c) utrzymywanie się remisji (lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie remisji w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii nie było możliwe) w trakcie kolejnych wizyt monitorujących.</p>	<p>4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>5) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>6) kreatynina w surowicy;</p> <p>7) białko C-reaktywne (CRP);</p> <p>8) badanie ogólne moczu;</p> <p>9) stężenie immunoglobulin w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytyksymabem;</p> <p>10) dwukrotne obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS, lub SDAI w odstepie 1 miesiąca; ostatnie oznaczenie nie wcześniej niż dwa tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku.</p> <p>11) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa - po 90 dniach (<math>\pm 14</math> dni) i 180 dniach (<math>\pm 14</math> dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</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> <li>e) AspAT i AlAT</li> </ul> <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdych kolejnych 180 dniach (<math>\pm 14</math> dni).</p> <p>2) Monitorowanie terapii tocilizumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) po 90 dniach (<math>\pm 14</math> dni) i 180 dniach (<math>\pm 14</math> dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy</li> </ul>
--	--	---

<p>ChPL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> <li>b) rytuksymabem – w szczególnych przypadkach, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania rytuksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki tocilizumabu.</li> <li>5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium ust.1 pkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych, jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa, lub tocilizumabem, u których:       <ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą, lub</li> <li>- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL,</li> <li>- stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> </li> <li>6) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 4 leków biologicznych, w tym nie więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa.</li> <li>7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</li> </ul>	<p>wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odczyn Biernackiego (OB),</li> <li>- stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>- wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS, lub SDAI; po 60 dniach (<math>\pm</math> 14 dni), 120 dniach (<math>\pm</math> 14 dni) i 180 dniach (<math>\pm</math> 14 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy oznaczyć:</li> <li>- aktywność AspAT i AIAT</li> <li>- profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów</li> <li>- morfologię krwi z rozmazem</li> <li>- płytki krwi (PLT);</li> <li>- stężenie kreatyniny w surowicy,</li> </ul> <p>W przypadku kontynuowania terapii, badanie aktywności AspAT i AIAT powtarzać po każdym kolejnych 90 dniach (<math>\pm</math> 14 dni). Pozostałe, wymienione w pkt 2a) i 2b), badania powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (<math>\pm</math> 14 dni).</p> <p>3) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach (<math>\pm</math> 14 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologię krwi,</li> <li>odczyn Biernackiego (OB),</li> <li>stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>stężenie kreatyniny w surowicy</li> <li>AspAT i AIAT</li> <li>stężenie immunoglobulin w surowicy</li> </ol> <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (<math>\pm</math> 14 dni).</p>
---	--

8) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń przez okres leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki inhibitora TNF alfa albo do 3 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki tocilizumabu, albo do 12 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki rytuksymabu.

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:

- 1) ciąża lub laktacja;
- 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;
- 3) aktywne, ciężkie zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze lub pierwotniakowe (w szczególności: gruźlica, WZW typu B lub C);
- 4) przebyte w okresie ostatnich trzech miesięcy infekcji, takich jak:
  - a) zapalenie wątroby,
  - b) zapalenie płuc,
  - c) odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- 5) przebyte w okresie ostatnich dwóch miesięcy choroby wywołanej przez:
  - a) wirus cytomegalii,
  - b) Pneumocystis jiroveci (carini),
  - c) Mycobacterium tuberculosis lub inne lekooporne mykobakterie;
- 6) infekcja HIV;
- 7) umiarkowana lub ciężka niewydolność serca, płuc, nerek, wątroby;
- 8) choroby demielinizacyjne;
- 9) toczzeń rnmientowaty układowy;
- 10) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;
- 11) stany przedrakowe, czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, od zakończenia leczenia której nie upłynęło co najmniej pięć lat;

4) Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG, RTG klatki piersiowej oraz badanie na obecność antygenu HIV HBV i przeciwciał anti-HCV, jeżeli poprzedni wynik był negatywny.

5) U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-HCV raz na 6 miesięcy wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową.

4. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

<p>12) aktywna przewlekła choroba wątroby;                  13) inne okoliczności dyskwalifikujące do terapii daną substancją czynną leku biologicznego – wg decyzji lekarza prowadzącego;                  14) aktywność AIAT lub AspAT przekraczająca pięciokrotnie górną granicę normy lub bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza niż <math>0,5 \times 10^9/l</math>, lub liczba płytek krwi mniejsza od <math>50 \times 10^9/\mu l</math> - w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem</p>		<p>3. Czas leczenia w programie:</p> <p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.                  2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem ust. 5. pkt. 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1) nie stwierdzenie po 3 miesiącach od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 <math>\leq 5,1</math> albo DAS <math>\leq 3,7</math>, albo SDAI <math>\leq 26</math>;                  2) nie stwierdzenie po 6 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji, lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Mierzonym niskiej aktywności choroby jest DAS 28 <math>\leq 3,2</math> albo DAS <math>\leq 2,4</math>, albo SDAI <math>\leq 11</math>. Mierzonym remisji jest wartość DAS 28 <math>\leq 2,6</math> albo DAS <math>\leq 1,6</math>, albo SDAI <math>\leq 3,3</math>;                  3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt lekarskich zaostrzenia, tak że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej</p>
---	--	--

		<p>aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;</p> <p>4) utrzymywanie się przez okres 12 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną;</p> <p>5) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) reakcja alergiczna na lek,</li> <li>b) zakażenie o ciężkim przebiegu,</li> <li>c) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,</li> <li>d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,</li> <li>e) stwierdzenie choroby nowotworowej,</li> <li>f) inne, wymienione w przeciwskazaniach do udziału w programie;</li> </ul> <p>6) leczenie tocilizumabem należy przerwać w przypadku utrzymywania się w kolejnych oznaczeniach co 4 tygodnie aktywności AIAT 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>5. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania leku biologicznego z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie remisji nie było możliwe i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji. Nawrót choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo</li> </ul>

<p>b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4, albo</p> <p>c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.</p> <p>Pacjent jest włączany do programu substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.</p> <p>2) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu.</p>	<p>b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4, albo</p> <p>c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.</p> <p>Pacjent jest włączany do programu substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.</p> <p>2) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu.</p>	<p>b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4, albo</p> <p>c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.</p> <p>Pacjent jest włączany do programu substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.</p> <p>2) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu.</p>
<p><b>MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW</b></p>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji:</b></p> <p>1) Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów w wieku od 2 do 18 lat (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem) albo od 4 do 18 lat (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania:</p> <p>a) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB, lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10 punktowej skali mimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ksLMPCh) w obowiązkujących dawkach (w tym maksymalnymi dawkami metotreksatu) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>b) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i</p>	<p><b>Dawkowanie:</b></p> <p>1. Adalimumab, etanercept, tocilizumab należy podawać zgodnie ze wskazaniami i dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Kolejność stosowania leków powinna być zgodna z aktualnymi rekomendacjami ACR.</p> <p>2. Powyższe leki podaje się z metotreksatem w optymalnej dawce, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań lub nietolerancji metotreksatu adalimumab, etanercept, tocilizumab należy podawać z sulfasalazyną w optymalnej dawce, w wyjątkowych sytuacjach w monoterapii.</p> <p>3. U pacjenta, u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:</p> <p>a) poprawę w zakresie 3 z 6 parametrów o co najmniej 30% od wartości wyjściowych (albo wartości</p>	<p><b>1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</b></p> <p>1) próba tuberkulinowa lub Quantiferon test;</p> <p>2) antygen HBs;</p> <p>3) przeciwciała HCV;</p> <p>4) antygen wirusa HIV (HIV Ag/ Ab Combo);</p> <p>5) EKG z opisem;</p> <p>6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją).</p> <p>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc przed kwalifikacją:</p> <p>1) morfologia krwi, albo - w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem - morfologia krwi z roznażem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</p> <p>2) płytki krwi (PLT);</p> <p>3) odczyn Biernackiego (OB);</p>

przebiegu powyżej 6 miesięcy, z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością, przyspieszonym dwukrotnie powyżej normy OB, lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 7 w 10-cio punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub objemnymi cechami, mimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ksLMPCh) w obowiązkowych dawkach (w tym maksymalnymi dawkami metotreksatu) przez minimum 3 miesiące każdym, albo MIZS z dominującym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma konwencjonalnymi syntetycznymi lekami w optymalnych dawkach przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.

3) Ponadto do terapii tocilizumabem kwalifikują się pacjenci w wieku od 2 do 18 lat, z rozpoznaniem:

a) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez 6 tygodni pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 7 lub więcej w 10-cio punktowej skali, wg oceny lekarza, albo

b) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997r) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 6 miesięcy i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg mc/dobę oraz metotreksatem w

uzyskanych na poprzedniej wizycie monitorującej), przy możliwym pogorszeniu w 1 parametrze, jednak nie więcej niż o 30% od wartości wyjściowej (albo wartości uzyskanej na poprzedniej wizycie monitorującej), tj. ocena poprawy według Grianiego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów lub

b) ustąpienie gorączki pomimo zredukowania podawanych glikokortykosteroidów (GKS) do dawki  $\leq 0,5$  mg/kg mc/dobę po 6 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej i utrzymywanie się tego stanu w czasie kontrolnych wizyt co 3 miesiące – u pacjentów z rozpoznaniem uMIZS z dominującymi objawami układowymi,

c) w przypadku spełnienia u danego pacjenta kryteriów niskiej aktywności choroby – utratę adekwatnej odpowiedzi definiujemy jako zaostrezenie choroby, tak że pacjent przestaje spełniać kryteria niskiej aktywności choroby.

4. W ramach programu dopuszcza się modyfikację wypadającego terminu podania substancji czynnej leku biologicznego o  $\pm 3$  dni.

- 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
  - 5) aminotransferaza alaninowa (AlAT);
  - 6) stężenie kreatyniny w surowicy;
  - 7) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
  - 8) badanie ogólne moczu;
  - 9) profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem.
3. Monitorowanie leczenia:
- 1) Monitorowanie terapii adalimumabem albo etanerceptem - po 90 ( $\pm 14$  dni) oraz po 180 dniach, ( $\pm 14$  dni) od podania pierwszej dawki inhibitora TNF alfa należy oznaczyć:
    - a) morfologię krwi,
    - b) odczyn Biernackiego (OB),
    - c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
    - d) stężenie kreatyniny w surowicy,
    - e) aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT);
    - f) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) - oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. W przypadku kontynuowania terapii, ocenę skuteczności terapii należy powtarzać po każdym kolejnych 90 dniach ( $\pm 14$  dni), a pozostałe badania - po każdym kolejnych 180 dniach ( $\pm 14$  dni).
  - 2) Monitorowanie terapii tocilizumabem:
    - a) Przed podaniem drugiego wlewu (po 2 tygodniach) wykonuje się następujące oznaczenia:
      - morfologia krwi z rozsmarem oraz z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych,
      - liczba płytek krwi,
      - aktywność AspAT i AlAT

<p>dawce 15-20 mg/m<sup>2</sup> p.c./tydzień (ewentualnie w postaci podskórnej) podawanym przez co najmniej 3 miesiące, albo pełnymi dawkami cyklosporyny lub sulfasalazyny w przypadku nietolerancji metotreksatu.</p> <p>4) Do programu kwalifikują się także pacjenci w wieku poniżej 18 roku życia, poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem w ramach programu lekowego, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wystąpiła reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku</li> <li>wystąpiły działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii lub</li> <li>stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wylączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego;</li> </ol> <p>5) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo LZS, albo ZZSK.</p> <p>6) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości kwalifikowania do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>7) Obowiązujące dawki wynoszą dla: metotreksatu – 15-20 mg/m<sup>2</sup>/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny - 30 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) 4 - 6 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p> <p>8) W przypadku miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu albo adalimumabu, albo do 3 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki tocilizumabu.</p>	<p>b) po 30 dniach (<math>\pm 3</math> dni) od rozpoczęcia terapii należy oznaczyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- morfologię krwi z rozmazem,</li> <li>- odczyn Biernackiego (OB),</li> <li>- stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>- aktywność AspAT i AlAT.</li> </ul> <p>W przypadku kontynuowania terapii wymienione powyżej badania laboratoryjne należy powtarzać po każdym kolejnych 30 dniach (<math>\pm 3</math> dni).</p> <p>c) Po 45 dniach (<math>\pm 15</math> dni) od rozpoczęcia terapii należy oznaczyć u pacjenta profil lipidów (stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów), a następnie powtarzać co 180 dni (<math>\pm 14</math> dni).</p> <p>W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w badaniach profilu lipidowego należy wdrożyć postępowanie zgodne z zasadami postępowania w hiperlipidemii.</p> <p>d) Po 90 dniach (<math>\pm 7</math> dni) należy dokonać oceny poprawy wg kryteriów Gianiniego. W przypadku kontynuowania terapii ocenę wg kryteriów Gianiniego należy powtarzać po każdym kolejnych 90 dniach (<math>\pm 14</math> dni).</p> <p>3) Co najmniej raz na 365 dni (<math>\pm 14</math> dni) należy wykonać EKG z opisem oraz RTG klatki piersiowej z opisem.</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie</li> </ol>
---	---

<p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ciąża lub laktacja;</li> <li>2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą</li> <li>3) aktywne, ciężkie zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze lub pierwotniakowe (w szczególności: gruźlica, WZW (typu B lub C);</li> <li>4) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) zapalenie wątroby,</li> <li>b) zapalenie płuc,</li> <li>c) odmiedniczkowe zapalenie nerek</li> </ol> </li> <li>5) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy choroby wywołane przez:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wirus cytomegalii,</li> <li>b) Pneumocystis jirovecii (carini),</li> <li>c) Mycobacterium tuberculosis lub inne lekooporne mykobakterie</li> </ol> </li> <li>6) infekcja HIV;</li> <li>7) niewydolność serca, płuc, nerek lub wątroby - wg decyzji lekarza prowadzącego;</li> <li>8) choroby demielinizacyjne;</li> <li>9) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;</li> <li>10) stany przedrakowe, czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>11) aktywna przewlekła choroba wątroby;</li> <li>12) do terapii tocilizumabem nie należy kwalifikować, gdy:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) aktywność ALAT lub AspAT jest większa niż 5 razy powyżej normy,</li> <li>b) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż <math>2 \times 10^9/l</math>,</li> </ol> </li> <li>13) inne okoliczności dyskwalifikujące do leczenia inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem – wg decyzji</li> </ol>	<p>leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--

<p>lekarza prowadzącego. ,</p> <p><b>3. Czas leczenia w programie:</b></p> <p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) Czas leczenia daną substancją czynną w programie nie może być dłuższy jak 24 miesiące, z zastrzeżeniem ust 5 pkt 1 w części dotyczącej MIZS niniejszego programu.</p> <p>3) Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia może kontynuować terapię na zasadach opisanych w części dotyczącej MIZS niniejszego programu do czasu jej ukończenia. Alternatywnie pacjent, który ukończył 18 rok życia może kontynuować terapię, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach opisanych w programie RZS, ZZSK albo LZS.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <p>1) Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii</p> <p>2) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po każdym kolejnych 3 miesiącach</p> <p>3) Nie stwierdzenie po 12 miesiącach terapii daną substancją czynną wystąpienia niskiej aktywności choroby, definiowanej jako spełnienie wszystkich niżej wymienionych kryteriów:</p> <p>a) ilość obrzękniętych stawów – 1 lub mniej,</p> <p>b) ilość stawów z ograniczoną ruchomością (z wyłączeniem stawów, w których stwierdzano utrwalone zmiany destrukcyjne przed włączeniem leczenia biologicznego) – 1 lub mniej,</p> <p>c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza – nie więcej niż 2 na dziesięciostopniowej skali VAS</p> <p>d) ocena samopoczucia pacjenta, dokonana przez</p>		
--	--	--

<p>pacienta lub jego opiekuna – nie więcej niż 2 na dziesięciostopniowej skali VAS</p> <p>e) brak zapalenia błony naczyniowej oka,</p> <p>f) wartość OB, oraz CRP – mieszczące się w granicach normy dla danego laboratorium (z wyłączeniem podwyższonych wartości wynikających z innych przyczyn niż MIZS),</p> <p>g) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (CHAQ) – nie więcej niż 1</p> <p>h) czas trwania sztywności porannej – nie dłużej niż 15 minut,</p> <p>i) prawidłowy - w opinii lekarza prowadzącego - rozwój dziecka ze szczególnym uwzględnieniem wzrostu.</p>		<p>4) Utrzymywanie się niskiej aktywności choroby przez 12 miesięcy.</p> <p>5) Wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:</p> <p>a) reakcja alergiczna na substancję czynną lub substancję pomocniczą,</p> <p>b) zakażenie o ciężkim przebiegu,</p> <p>c) wystąpienie bądź nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,</p> <p>d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,</p> <p>e) choroba nowotworowa</p> <p>f) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie.</p> <p>6) utrzymywanie się w kolejnych oznaczeniach co 4 tygodnie aktywności ALAT lub AspAT większej niż 3 razy powyżej górnej granicy normy lub po jednorazowym stwierdzeniu aktywności ALAT lub AspAT większej niż 5 razy powyżej górnej granicy normy - podczas terapii tocilizumabem</p> <p>7) obniżenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej <math>0,5 \times 10^9/\text{litr}</math> lub obniżenie liczby płytek krwi poniżej <math>50 \times 10^9/\mu\text{l}</math>. – podczas terapii tocilizumabem</p> <p>8) uzyskanie w trakcie leczenia tocilizumabem nieaktywnej</p>
---	--	--

choroby wg kryteriów klinicznych ACR, przy równoczesnym zredukowaniu dawki glikokortykosteroidów do dawki  $\leq 0,5$  mg/kg i utrzymywanie się odpowiedzi w trakcie 12 kolejnych miesięcy – dotyczy pacjentów z uogólnioną postacią MIZS

**5. Kryteria ponownego włączenia do programu:**

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego w ramach programu i zastosowanej zgodnie z jego zapisami z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby, u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby jest włączany do leczenia w ramach programu, po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Pacjent jest włączany do programu substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.
- 2) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu.

ZASTĘPCA DYREKTORA  
Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji

*[Signature]*  
Grzegorz Bartolik