

Nazwa programu:

LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO ZAPALENIA STAWÓW ETANERCEPTEM.

ICD- 10 M 05 (Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów)
 M 06 (Seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów)
 M 08 (Młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów)

Dziedzina medycyny: Reumatologia

Cele programu:

1. uzyskanie kontroli nad poziomem aktywności choroby – indukcja podtrzymywanej remisji w przebiegu choroby (ustalenie remisji i poziomu aktywności choroby zgodnie z kryteriami EULAR¹);
2. poprawa jakości życia chorych, poprzez umożliwienie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym, powrotu do pełnej aktywności życiowej, możliwie bez konieczności ciągłej terapii;
3. zmniejszenie liczby powikłań stawowych i pozastawowych u pacjentów, jak również ograniczenie negatywnego wpływu działań niepożądanych, związanych z ciągłą farmakoterapią;
4. ograniczenie inwalidyzacji chorych z powodu rzs i mizs.

Opis problemu medycznego

Reumatoidalne zapalenie stawów (rzs) jest przewlekłą, zapalną, układową chorobą tkanki łącznej, o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym, symetrycznym zapaleniem błony maziowej, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań narządowych. Choroba prowadzi do uszkodzenia integralności strukturalnej i funkcjonalnej narządu ruchu, czego konsekwencjami są niepełnosprawność, kalectwo i przedwczesna śmierć chorych.

Przebieg choroby jest uwarunkowany wzajemnym oddziaływaniem na organizm elementów inicjujących proces chorobowy oraz mechanizmów odpowiedzialnych za jego rozwój. Komórki stale obecne w stawie, tj. fibroblasty, makrofagi i komórki dendrytyczne, poddawane są działaniom komórek infiltrujących błonę maziową stawu, limfocytów T i B, monocytów i mastocytów. Interakcja między różnymi komórkami a tkanką błony maziowej wyzwała działanie cząsteczek adhezyjnych, które biorą udział w dalszych oddziaływaniach międzykomórkowych oraz w prezentacji antygeny, sekrecji cytokin i enzymów odpowiedzialnych za degradację macierzy.

RZS charakteryzuje się symetrycznym zajęciem stawów. Na początku zajęte są stawy rąk (stawy międzypaliczkowe bliższe, stawy śródrečno-paliczkowe), stawy nadgarstkowe, stawy stóp (stawy międzypaliczkowe stóp, stawy śródstopno-paliczkowe), potem także inne stawy (stawy kolanowe, barkowe, łokciowe, biodrowe, skokowe, skroniowo- zuchwowe, szyjny odcinek kręgosłupa).

Występuje bolesność i poszerzenie obrysów oraz ograniczenie ruchomości zajętych stawów.

¹ Zgodnie z NICE technology appraisal guidance 130

W późnym okresie widoczne są deformacje stawów (podwichnięcia, deformacje typu łabędziej szyjki/palce butonierkowe, odchylenie łokciowe). Choroba atakuje także tkanki okołostawowe oraz pozastawowe.

Objawy pozastawowe rzs to: guzki reumatoidalne, zajęcie serca i płuc, objawy oczne, zajęcie układu nerwowego, zespół Felty'ego, zapalenie naczyń, zespół Sjögrena, amyloidoza.

Przebieg kliniczny stanowi podstawę do wyodrębnienia następujących typów choroby:

- typ samoograniczający – cechuje go łagodny przebieg, rzadkie występowanie czynnika reumatoidalnego, dobra odpowiedź na leki modyfikujące, częściej niż w innych typach występuje pełna remisja choroby;

- typ z niewielką progresją choroby – słabsza odpowiedź na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby, stały powolny postęp zmian stawowych;

- typ z szybką progresją choroby - wysokie miano czynnika reumatoidalnego u większości chorych od początku choroby, często genotyp z obecnością „shared epitopes”, ograniczona odpowiedź na tradycyjne leki modyfikujące, stała szybka progresja zmian i postępująca destrukcja stawów, szybki rozwój niepełnosprawności i inwalidztwa.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (mizs) jest najczęstszą przewlekłą artropatią

w wieku rozwojowym. Pojęcie to jest wspólne dla zapaleń stawów rozpoczynających się przed

16 rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. Warunkiem jest wykluczenie innych przyczyn zapaleń stawów jak np. infekcyjne zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów, alergiczne

i toksyczne zapalenie stawów, artropatie występujące w przebiegu chorób nowotworowych, chorób krwi, chorób metabolicznych i in.

Obraz kliniczny początkowego okresu choroby (pierwszych 6 miesięcy) warunkuje dalszy jej przebieg. Wyróżniamy 3 podstawowe typy początku mizs:

1. **początek uogólniony** (ok. 20% chorych), przebiegający z hektyczną gorączką, wysypkami, powiększonymi węzłami chłonnościami oraz wątroba i/lub śledzioną, z objawami zapalenia stawów i błon surowiczych;

2. **początek wielostawowy** (ok. 30% chorych) przebiegający z zapaleniem co najmniej 5 stawów, stanami podgorączkowymi, miernym podwyższeniem wskaźników ostrej fazy, obniżeniem wartości Hb, obecnością czynnika reumatoidalnego klasy IgM;

3. **początek z zajęciem niewielu stawów** (ok. 50% chorych), który przebiega z zapaleniem 1-4 stawów, brakiem cech uogólnienia procesu, zapaleniem błony naczyniowej przedniego odcinka oka, prawidłowymi zazwyczaj wskaźnikami zapalnymi, obecnością przeciwciał przeciwjądrowych.

Przebieg choroby ma charakter przewlekły z nawracającymi okresami zaostrzeń i poprawy.

U dzieci, które zachorowały wcześniej często spotyka się zaburzenia rozwojowe.

Konsekwencją choroby jest kalectwo narządu ruchu, możliwość zmian w narządzie wzroku, ryzyko rozwoju skrobiawicy a nawet (w przypadku początku uogólnionego) ryzyko zejścia śmiertelnego.

U części chorych przebieg mizs jest bardzo agresywny, postępujący i oporny na standardowe leczenie (sterydy, leki modyfikujące przebieg choroby, leki immunosupresyjne, NLPZ). Dotyczy to zarówno postaci o początku uogólnionym i wielostawowym, gdzie szybko dochodzi do inwalidztwa w obrębie narządu ruchu i/lub do skrobiawicy, jak

i o początku z zajęciem niewielu stawów, z zapaleniem błony naczyniowej oka doprowadzającym o ciężkiego uszkodzenia narządu wzroku.

Epidemiologia

Rzs jest rozpoznawane u osób powyżej 16 roku życia. Dotyczy 0.8% – 2% ogólnej populacji, roczna zachorowalność 60 – 80 przypadków/100.000. Kobiety chorują 2-4 częściej niż mężczyźni. Szczyt zachorowań przypada na okres między 30 a 50 r. W Polsce choroba jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tysięcy osób. Szacuje się że co czwarty chory na rzs wymaga wymiany dużego stawu. Po 5 latach choroby 50 % chorych na rzs traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.

Zapadalność na rzs w Polsce kształtuje się na poziomie 5-6 zachorowań na 100 000 dzieci.

Opis programu

Substancje czynne finansowane w ramach programu:

Etanercept jest to białko receptorowe p75 Fc wiążące się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α) produkowane metodą rekombinacji genetycznej. Etanercept jest dimerem chimerowego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego TNF (TNFR2/p75) wiążącej się z zewnątrzkomórkowymi ligandami z domeną Fc ludzkiej IgG₁. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF α z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR, co sprawia, że TNF α staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF α . Zastosowanie etanerceptu u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów powoduje u dużej części chorych istotne zmniejszenie bólesności i obrzęku stawów oraz poprawę niektórych innych parametrów służących do oceny nasilenia choroby.

Infliximab (Remicade) jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną. Zwiększone stężenie TNF α oznaczane w stawach pacjentów chorych na rzs koreluje z większą aktywnością choroby.

Inflixymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby umożliwiał gojenie uszkodzonych stawów. Inflixymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez ten czynnik.

W rzs leczenie infliksymabem zmniejsza naciek komórek zapalnych w obrębie objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu występuje u pacjentów zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wyjściowo obniżonym stężeniem hemoglobiny.

Rytuksymab jest to chimerowe ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, uzyskiwane z kultur tkankowych komórek jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem metod inżynierii genetycznej. Wiąże się wybiórczo z antygenem przezbłonowym CD20 występującym na powierzchni prawidłowych i zmienionych nowotworowo limfocytów B, a nieobecny na pozostałych komórkach. Rytuksymab powoduje śmierć komórek zawierających antygen CD20 (liza komórek następuje w wyniku mechanizmów zależnych zarówno od układu dopełniacza, jak i związanych z cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciał oraz na drodze apoptozy), a ponieważ komórki macierzyste limfocytów B są pozbawione antygeny CD20, populacja limfocytów B może zostać odbudowana po zakończeniu terapii.

Kryteria włączenia do programu

Do programu mogą zostać włączeni chorzy z powodu rzs i mizs, z agresywnym przebiegiem choroby (u chorych na rzs stopień aktywności schorzenia określony jako DAS28²>5,1, u pacjentów z mizs występują następujące objawy: 5 lub więcej opuchniętych stawów i obecność 3 lub więcej stawów o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami²), u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii skojarzonej, co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem w dawce do 25 mg/tydzień (o ile nie było objawów nietolerancji), przez okres przynajmniej 3 miesięcy³.

W przypadku etanerceptu leczeniem mogą zostać objęci chorzy powyżej 4 roku życia.

Natomiast leczenie rytuksymabem należy włączyć u chorych na rzs w przypadku niepowodzenia w stosowaniu terapii skojarzonej, co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem w dawce do 25 mg/tydzień (o ile nie było objawów nietolerancji), przez okres przynajmniej 3 miesięcy oraz niepowodzenia w leczeniu lub nietolerancji jednego lub kilku inhibitorów TNF α ³

W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu, do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliximabu, a w przypadku zastosowania rytuksymabu pacjentka musi wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń do 12 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki;

Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej.

Do programu włączani są również pacjenci już leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej, cząsteczkami leków anty-TNF α , nie ujętymi wcześniej w opisach programów lub rytuksymabem zgodnie ze wskazaniami wymienionymi w programie. W przypadku nie przerwanej kontynuacji stosowania cząsteczki leku anty-TNF α ,

² Zgodnie z ustaleniami zawartymi w: „Protocol for prescribing biologic therapies in children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis (approved by the British Paediatric Rheumatology Group)”.

³ Zgodnie ze Stanowiskiem Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii rzs oraz zgodnie z NICE technology appraisal guidance 130

terapia jest realizowana z wykorzystaniem tej samej cząsteczki leku anty-TNF α , a w przypadku wystąpienia przerwy, zmuszającej do zastosowania terapii od początku, należy ją kontynuować z użyciem terapii inicjującej.

Warunkiem włączenia do programu jest wykazanie w dokumentacji medycznej adekwatnej odpowiedzi na leczenie, zgodnie z definicją zawartą w przedmiotowym programie.

W przypadku wystąpienia u pacjentów leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej, remisji lub niskiego stanu aktywności choroby, należy wdrożyć wobec tych pacjentów postępowanie określone w przedmiotowym programie.

Kryteria ponownego włączenia do programu

Pacjent, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w przedmiotowym programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia w remisję i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (wzrost wartości DAS28 > 1,2 u chorych na rzs), jest włączany do leczenia w ramach przedmiotowego programu bez wstępnej kwalifikacji.

Schematy podawania leków

a. **etanercept** należy podać:

1. Dorośli - 50 mg podskórnie w dniu 0⁴ a następnie w dawce 50mg podskórnie w każdym kolejnym 7 dniu.
2. dzieci⁵ – lek należy podać w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podskórnie: pierwszą dawkę w dniu 0⁴, drugą dawkę w dniu 3 lub 4, a kolejne dawki należy podać dwukrotnie w każdym kolejnym tygodniu w odstępie 3 do 4 dni.

b. **infliksymab** należy podać w dawce 3 mg/kg mc w infuzji dożylny trwającej ponad 2 godziny w dniach 0⁴, 14 i 42., a następnie w każdym kolejnym 56 dniu.

c. **rytuksymab** należy podać w formie dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. w dniach 0⁴ i 14. Kolejny cykl leczenia nie wcześniej niż po ocenie efektywności leczenia po 180 dniach terapii.

Leczenie powyższymi lekami wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, etanercept może być podany jako monoterapia.

Terapia inicjująca

Zgodnie z zarządzeniem Nr 8/2008//DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, W przypadku pacjentów, którzy ukończyli 18 roku życia, z rozpoznaniem serododatnim i seroujemnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, status technologii inicjującej w przedmiotowym programie uzyskała terapia infliksymabem⁶.

⁴ Data podania pierwszej dawki leku

⁵ Zgodnie z Charakterystyką Rejestracyjną Produktu, w ramach przedmiotowego programu dopuszczalne jest dawkowanie etanerceptu u dzieci jedynie 2 razy w tygodniu.

⁶ Zgodnie z Zarządzeniem Nr 8/2008//DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz zaleceniami NICE technology appraisal guidance 130 (1.7; 4.3.3; 4.3.16; 4.3.17)

Kryteria i warunki zamiany terapii inicjującej na inną⁶:

1. Każdorazowo zmiana terapii inicjującej wymaga uzyskania zgody właściwego Konsultanta Wojewódzkiego;
2. Zamiana terapii inicjującej na terapię inną cząsteczką leku anty-TNF α , wymienioną w przedmiotowym terapeutycznym programie zdrowotnym, możliwa jest tylko w ciągu pierwszych 180 dni terapii;
3. Zamiana taka możliwa jest tylko w sytuacji:
 - a. Wystąpienia nadwrażliwości na cząsteczkę infliksymabu, metotreksatu lub substancje pomocnicze,
 - b. Wystąpienia istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem cząsteczki infliksymabu, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku anty-TNF α .
 - c. Wystąpienie działań niepożądanych związanych z podaniem metotreksatu,
 - d. Stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem klinicznym pacjenta, przeciwwskazań do podawania infliksymabu i metotreksatu.

Kwalifikacja do leczenia ramach programu

W ramach kwalifikacji chorego do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:

1. Czynniki reumatoidalne w surowicy – u chorych na rzs
2. Przeciwciała antycytrulinowe (anty-CCP) – u chorych na rzs
3. morfologia krwi,
4. Płytki krwi (PLT)
5. Odczyn Biernackiego (OB.)
6. Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)
7. Aminotransferaza alaninowa (AlAT)
8. Poziom kreatyniny w surowicy
9. Białko C-reaktywne
10. Badanie ogólne moczu
11. próba tuberkulinowa
12. Obecność antygenu HBS
13. Przeciwciała anty-HCV
14. Obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag / Ab Combo)
15. Stężenie elektrolitów w surowicy
16. Stężenie immunoglobulin we krwi

Ponadto należy wykonać:

1. RTG klatki piersiowej
2. RTG stawów rąk
3. EKG z opisem
4. dwukrotne obliczenie wartości wskaźnika DAS28, w odstępie 1 miesiąca

U kobiet zaleca się wykonanie mammografii.

Na monitorowanie programu składa się:

Monitorowanie leczenia

W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej, niż w wyznaczonych terminach następujące badania:

po pierwszych 30 dniach od podania I-szej dawki:

W przypadku chorych na rzs:

- morfologia krwi, OB, Białko C-reaktywne,
- obliczenie wartości wskaźnika DAS 28..

W przypadku chorych na mizs:

- morfologia krwi, OB, Białko C-reaktywne,
- określenie liczby zajętych stawów.,
- Określenie liczby stawów z ograniczeniem ich ruchomości,
- Ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10 cm skali VAS
- Ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub pacjenta na 10 cm skali VAS
- Ocena niepełnosprawności (CHAQ)

po każdym 90 dniach od podania I-szej dawki należy oznaczyć:

W przypadku chorych na rzs:

- morfologia krwi, OB, Białko C-reaktywne
- poziom kreatyniny w surowicy
- stężenie białka C-reaktywnego (CRP)

oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28.

W przypadku chorych na mizs:

- morfologia krwi, OB, Białko C-reaktywne,
- określenie liczby zajętych stawów.,
- Określenie liczby stawów z ograniczeniem ich ruchomości,
- Ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10 cm skali VAS
- Ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub pacjenta na 10 cm skali VAS
- Ocena niepełnosprawności (CHAQ)

Po każdym 180 dniach od podania I-szej dawki w należy ponadto zbadać:

- stężenie czynnika reumatoidalnego i stężenie przeciw ciał antycytrulinowych (anty-CCP) w surowicy – u chorych na rzs,
- immunoglobulin we krwi (w przypadku stosowania rituximabu) oraz wykonać badanie EKG.

Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać RTG klatki piersiowej, oraz stawów rąk.

Po zaprzestaniu terapii lekiem wymienionym w przedmiotowym programie i zastosowanym zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia pacjenta w remisję (spadek wartości DAS28 < 2,6 u chorych na rzs), w przypadku infliksymabu po pierwszych 56 dniach, a przypadku pozostałych leków wymienionych w przedmiotowym programie po 30 dniach, należy wykonać:

- morfologię krwi, OB, Białko C-reaktywne
- obliczenie wartości wskaźnika DAS 28.

W przypadku stwierdzenia utrzymywania się niskiej aktywności choroby lub remisji po pierwszej kontroli, po każdym kolejnych 90 dniach należy oznaczyć:

- morfologię krwi, OB,
- poziom kreatyniny w surowicy
- stężenie białka C-reaktywnego (CRP)

oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28.

Po każdym 180 i 365 dniach należy wykonać wymienione powyżej badania.

Monitorowanie programu

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

Ponadto po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w ramach programu i po zakończeniu leczenia należy przesłać do OW NFZ kartę monitorowania wg wzoru stanowiącego załącznik do opisu programu.

Kryteria wyłączenia z programu

Do programu nie można kwalifikować chorych w następujących przypadkach:

- a. stwierdzenie ciąży, okres karmienia;
- b. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;
- c. niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA);
- d. przebyte infekcje, takie jak: zapalenie wątroby, płuc, śródmiąższowe zapalenie nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- e. przebyte zakażenia oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy / Np. półpasiec/, aktywne infekcje Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, opornych na leki atypowych mykobakterii itp., zakażenie gruźlicze;
- f. udokumentowana infekcja HIV;
- g. nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;
- h. stwierdzone schorzenia układu nerwowego, a zwłaszcza stwardnienie rozsiane;
- i. wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;
- j. stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w ciągu ostatnich 5 lat;
- k. obecność choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby.

Kryteria zakończenia udziału w programie:

W przypadku chorych na rzs:

- Uzyskanie przez pacjenta niskiego poziomu aktywności choroby lub wejście pacjenta w remisję (miernikiem uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub remisji choroby jest zgodnie z kryteriami EULAR, zmniejszenie wskaźnika DAS28 do $< 2,6$), U pacjenta w remisji⁷ lub z niskim poziomem aktywności choroby należy wdrożyć terapię lekiem uprzednio nieskutecznym w monoterapii, redukując jego dawkę do podtrzymującej. Częsteczką preferowaną jest metotreksat.
- Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po 180 dniach terapii, braku zmniejszenia DAS28 o więcej niż $1,2$)⁸,
- Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po każdym kolejnych 180 dniach terapii braku zmniejszenia DAS28 o kolejną wartość większą niż $1,2$, w stosunku do wartości DAS28 stwierdzonej po pierwszych 180 dniach)⁸,

⁷ Zgodnie ze Stanowiskiem Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii rzs.

⁸ Zgodnie z NICE technology appraisal guidance 130

- wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:
 - reakcja alergiczna na lek;
 - zakażenie o ciężkim przebiegu;
 - objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby;
 - wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;
 - stwierdzenie choroby nowotworowej

W przypadku chorych ma mizs:

- Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po 180 dniach terapii braku efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy wg. Gianiniego i WSP (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym, że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% w więcej niż jednym parametrze).
- Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po każdym kolejnych 180 dniach terapii braku efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy wg. Gianiniego i WSP (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym, że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% w więcej niż jednym parametrze).
- wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:
 - reakcja alergiczna na lek;
 - zakażenie o ciężkim przebiegu;
 - objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby;
 - wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;
 - stwierdzenie choroby nowotworowej.

Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego:

- Reumatologiczny Oddział Szpitalny z Poradnią Reumatologiczną
- Pracownia RTG;
- Pracownia USG z możliwością diagnostyki stawów;
- Możliwość przeprowadzenia badań immunoenzymatycznych.

Kwalifikacje personelu

- co najmniej 2 lekarzy specjalistów z zakresu reumatologii,
- co najmniej 2 pielęgniarki
- sugerowana współpraca z psychologiem klinicznym

Świadczenia związane z realizacją programu lekowego, finansowane przez Fundusz w pozostałych rodzajach świadczeń,

- hospitalizacje w oddziale reumatologicznym,
- porada specjalistyczna.