

Nazwa programu:

LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW INFLIXIMABEM

ICD-10 **M 05 (Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów)**
 M 06 (Seroujemne reumatoidalne 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 .

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 wywołuje 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,

¹ Zgodnie z NICE technology appraisal guidance 130

skokowe, skroniowo- żuchwowe, szyjny odcinek kręgosłupa). Występuje bolesność i poszerzenie obrysów oraz ograniczenie ruchomości zajętych stawów.

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, amyloidozą.

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.

U części chorych przebieg choroby jest bardzo agresywny, postępujący i oporny na standardowe leczenie (sterydy, leki modyfikujące przebieg choroby, leki immunosupresyjne, NLPZ).

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%.

Opis programu

Substancje czynne finansowane w ramach programu:

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.

Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby umożliwił gojenie uszkodzonych stawów. Infliksymab 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.

Adalimumab (Humira)

Adalimumab jest to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne uzyskiwane przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Wiąże się swoiście z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α) i hamuje jego aktywność poprzez blokowanie jego wiązania z receptorami TNF p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab wpływa również na odpowiedź biologiczną wywołowaną lub regulowaną przez TNF α , w tym zmiany stężenia cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiedzialnych za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów po leczeniu adalimumabem występuje szybkie zmniejszenia poziomów czynników ostrej fazy zapalenia (białko C-reaktywne, OB), cytokin (IL-6) oraz metaloproteinaz macierzy (MMP-1, MMP-3). Zwykle występuje również poprawa parametrów hematologicznych przewlekłego procesu zapalnego.

Rituximab (Mabthera)

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 limfocytów B i 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. Rytuksymab jest wykrywalny 3-6 mies. po podaniu.

Kryteria włączenia do programu

Do programu mogą zostać włączeni chorzy z powodu rzs, z agresywnym przebiegiem choroby (stopień aktywności schorzenia określony jako DAS28 $>5,1$), u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii skojarzonej, co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem w dawce 25 mg/ tydzień (o ile nie było objawów nietolerancji), przez okres przynajmniej 3 miesięcy².

Natomiast leczenie rytuksymabem należy włączyć w przypadku niepowodzenia w stosowaniu terapii skojarzonej, co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem w dawce do 25

² Zgodnie ze Stanowiskiem Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii rzs oraz zgodnie z NICE technology appraisal guidance 130

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 ².

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym pacjentka powinna wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliximabu, do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu oraz do 12 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki rytuksymabu.

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 , 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), jest włączany do leczenia w ramach przedmiotowego programu bez wstępnej kwalifikacji.

Schemat podawania leków:

- a. **infliksymab** należy podać w dawce 3 mg/kg mc w infuzji dożylną trwającej ponad 2 godziny w dniach 0³, 14 i 42., a następnie w każdym kolejnym 56 dniu.
- b. **adalimumab** należy podać we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce 40 mg w dniu 0³, a następnie w dawce 40 mg w każdym kolejnym 14 dniu.
- c. **rytuksymab** należy podać w formie dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. w dniach 0³ i 14. Kolejny cykl leczenia nie wcześniej niż po ocenie efektywności leczenia po 180 dniach terapii.

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

³ Data podania pierwszej dawki leku.

Terapia inicjująca

Status technologii inicjującej w przedmiotowym programie uzyskała terapia infliksymabem⁴.

Kryteria i warunki zamiany terapii inicjującej na inną⁴:

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
2. Przeciwciała antycytrulinowe (anty-CCP)
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

⁴ 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)

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

U kobiet zaleca się wykonanie mammografii.

Monitorowanie programu

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:

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

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

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

oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28.

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

- stężenie czynnika reumatoidalnego i stężenie przeciwciał antycytrulinowych (anty-CCP) w surowicy
- 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),

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, Białko C-reaktywne
- 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:

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, śródmiąższowe zapalenie nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
5. przebyte zakażenia oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy / Np. półpasiec/, aktywne infekcje Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, opornych na leki atypowych mykobakterii itp., zakażenie gruźlicze;
6. udokumentowana infekcja HIV;
7. nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;
8. stwierdzone schorzenia układu nerwowego, a zwłaszcza stwardnienie rozsiane;
9. wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;
10. stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w ciągu ostatnich 5 lat;
11. obecność choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby.

Kryteria zakończenia udziału w programie:

- 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 remisji⁵ 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 $1,2$)⁶,
- 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)⁶,
- wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:
 - o reakcja alergiczna na lek;
 - o zakażenie o ciężkim przebiegu;
 - o objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby;
 - o wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;
 - o stwierdzenie choroby nowotworowej.

⁵ Zgodnie ze Stanowiskiem Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii rzs.

⁶ Zgodnie z NICE technology appraisal guidance 130

Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego:

Szpitalny oddział reumatologiczny 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