

Załącznik nr 8
do Zarządzenia Nr 3/2011/DGL Prezesa NFZ
z dnia 20 stycznia 2011 roku

Nazwa programu:

**LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW (RZS)
I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW (MIZS)
O DUŻEJ I UMIARKOWANEJ AKTYWNOŚCI CHOROBY LEKAMI
MODYFIKUJĄCYMI PRZEBIEG CHOROBY**

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

Dziedzina medycyny: reumatologia

Cele programu:

1. uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby – indukcja i utrzymanie remisji (zgodnie z kryteriami EULAR);
2. poprawa jakości życia chorych, poprzez umożliwienie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów o dużym i umiarkowanym przebiegu choroby, 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 niepełnosprawności chorych z powodu rzs i mizs.
5. zniesienie barier fizycznych w dostępie do leczenia (zmniejszenie odległości między miejscem realizacji programu, a miejscem zamieszkania pacjenta poprzez zwiększenie liczby placówek realizujących program. Świadczeniodawca wykonujący program

w danym województwie jest zobowiązany do zorganizowania podania leku pacjentom uczestniczącym w programie, za pośrednictwem świadczeniodawców w powiatach województwa, z uwzględnieniem zarówno dostępności dla świadczeniobiorców, jak i optymalizacji ponoszonych przez płatnika kosztów podania leku.

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 oraz narządów wewnętrznych, 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-żuchwowe, szyjny odcinek kręgosłupa). Występuje bolesność, obrzęk 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, 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 chłonnymi oraz wątrobą 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 przeciwnajdrowych.

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 amyloidozy 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 do 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 mizs w Polsce kształtuje się na poziomie 5-6 zachorowań na 100 000 dzieci.

Włączani do programu pacjenci z innymi niż wymienione w opisie programu postaciami mizs i rzs (z pominięciem wartości DAS), u których występuje zapalenie błony naczyniowej oka, postać uogólniona (Zespół Stilla) oraz z rzs powikłanym krioglobulinemią stanowią kazuistyczne przypadki.

Opis programu

Opis działania technologii medycznych finansowanych w ramach programu

Metotreksat – należy do grupy klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD). Jest najczęściej stosowanym lekiem tej grupy w leczeniu rzs. Metotreksat hamuje produkcję i uwalnianie interleukiny 1 (IL-1) w hodowlach komórek jednojądrowych krwi obwodowej, a także synowocytów, obniża stężenie interleukiny 6 (IL-6) we krwi osób leczonych. W sposób pośredni, zmniejszając stężenie IL-1, zmniejsza produkcję metaloproteaz w fibroblastach. Zmniejsza syntezę nadtlenków przez granulocyty i ekspresję białek adhezyjnych na tych komórkach. Hamuje także proliferację limfocytów w hodowlach komórek jednojądrowych krwi obwodowej.

Świadczeniobiorcy

1. Kryteria kwalifikacji:

Do leczenia metotreksatem podskórnym kwalifikują się pacjenci z RZS o dużej oraz umiarkowanej aktywności choroby (określonej jako DAS 28 większy niż 3,2 lub DAS większy niż 2,4), u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii metotreksatem podawanym doustnie, uniemożliwiające dalsze jego stosowanie tą drogą, ale niestanowiące przeciwwskazania do jego zastosowania.

W przypadku MIZS do programu kwalifikuje się pacjentów, u których wystąpiły objawy nietolerancji uniemożliwiające stosowanie metotreksatu doustnego.

Włączenie pacjenta do programu nie wymaga kwalifikacji przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Warunkiem kwalifikacji pacjenta do programu jest dokonanie poprawnej rejestracji w aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Do programu włączani są także świadczeniobiorcy z innymi niż wyżej wymienione postacie RZS i MIZS (niezależnie od wartości DAS 28 i DAS):

- 1) z zapaleniem błony naczyniowej oka,
- 2) z postacią uogólnioną (Zespół Stilla),

- 3) z RZS powikłanym krioglobulinemią,
- 4) z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy
- u których wystąpiła nietolerancja leku podawanego doustnie.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia (kryteriami zakończenia terapii metotreksatem podskórnym).

3. Wyłączenie z programu

Do programu nie można kwalifikować świadczeniobiorców w następujących przypadkach:

- 1) stwierdzenie ciąży, okres karmienia;
- 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;
- 3) świeżo przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- 4) przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywne infekcje spowodowane Cytomegalowirusem, *Pneumocystis carini*, oporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenie gruźlicze;
- 5) udokumentowana infekcja HIV;
- 6) wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;
- 7) obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby.

4. Kryteria zakończenia terapii metotreksatem podskórnym - wystąpienie działań niepożądanych:

- 1) uszkodzenie wątroby (wzrost aktywności transaminaz trzykrotnie powyżej normy);
- 2) zaburzenia hematologiczne, które mogą być związane z leczeniem;
- 3) narastające włóknienie płuc;
- 4) inne ciężkie powikłania związane z leczeniem.

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE

W przypadku RZS metotreksat jest podawany podskórnym w dawce do 25 mg na tydzień.

W przypadku MIZS metotreksat jest podawany podskórnie w dawce 10 mg do 20 mg na m² powierzchni ciała na tydzień (maks. dawka 25 mg na tydzień).

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

1. Badania przy kwalifikacji

- 1) morfologia krwi;
- 2) płytki krwi (PLT);
- 3) odczyn Biernackiego (OB);
- 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
- 5) aminotransferaza alaninowa (AlAT);
- 6) stężenie kreatyniny w surowicy;
- 7) obecność antygenu HBs;
- 8) przeciwciała anty-HCV;
- 9) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo).

Badania wymienione w pkt 7-9 należy wykonać w okresie nie dłuższym niż 12 miesięcy przed kwalifikacją.

2. Monitorowanie leczenia:

- 1) po każdym 90 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki należy oznaczyć:
 - a) morfologię krwi,
 - b) OB,
 - c) poziom transaminaz w surowicy;
- 2) w przypadku zaostrzenia aktywności choroby należy oznaczyć wartość DAS lub DAS28.

Monitorowanie programu:

- a) Dokonanie poprawnej rejestracji w rejestrze chorób reumatologicznych (SMPT – rejestr chorób reumatologicznych) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ.

W przypadku zakończenia udziału pacjenta w programie należy dokonać odpowiedniego wpisu w rejestrze chorób reumatologicznych (SMPT – rejestr chorób reumatologicznych).

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

- b) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze chorób reumatologicznych (SMPT – rejestr chorób reumatologicznych), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ.
- c) Zakres informacji sprawozdawczo–rozliczeniowych należy przekazywać do NFZ zgodnie z załącznikiem nr 4 do umowy.

Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.