

**Załącznik nr 9**  
**do Zarządzenia 3/2011/DGL Prezesa NFZ**  
**z dnia 20 stycznia 2011 roku**

**Nazwa programu:**

**Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)**

**ICD- 10      M 45 ( zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; ZZSK)**

**Dziedzina medycyny: reumatologia**

**Cele programu:**

1. uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby – indukcja i utrzymanie remisji
2. poprawa jakości życia chorych, poprzez umożliwienie chorym na ciężką, aktywną postać zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) powrotu do pełnej aktywności życiowej, możliwie bez konieczności ciągłej terapii;
3. zmniejszenie liczby powikłań ze strony narządu ruchu (nieodwracalnych deformacji) i pozastawowych u chorych, jak również ograniczenie negatywnego wpływu działań niepożądanych, związanych z ciągłą farmakoterapią;
4. ograniczenie niepełnosprawności chorych z powodu ZZSK
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**

### **Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)**

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest zapalną, przewlekłą, postępującą, układową chorobą o nieznanej etiologii, która pierwotnie zajmuje stawy krzyżowo-biodrowe i kręgosłup, a u niektórych chorych również stawy obwodowe oraz narządy wewnętrzne. Nieswoisty, przewlekły proces zapalny dotyczy początkowo przyczepów ścięgniastych gdzie powstaje ziarnina podobna do ziarniny w błonie maziowej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (rzs). W miejscach zmienionych zapalnie szybko dochodzi do sklerotyzacji i do kostnienia co w rezultacie daje stopniowe usztywnienie objętych procesem struktur. Powoduje to ból, sztywność i obrzęk w zajęтым obszarze. Charakterystyczne są bóle pleców spowodowane zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych i zapaleniem stawów kręgosłupa oraz tworzeniem się syndesmofitów. U niektórych chorych na ZZSK obserwuje się patologie nie związane z układem ruchu jak np. nawracające zapalenie tęczówki – mogące prowadzić do utraty wzroku, zaburzenia układu krążenia pod postacią wad zastawkowych, zajęcie układu oddechowego oraz uszkodzenie nerek, w tym wywołane amyloidozą wtórną, co prowadzi do białkomoczu i niewydolności nerek. Zwiększoną śmiertelność u chorych na ZZSK powodują wady zastawkowe serca, amyloidozą wtórną oraz częstsze złamania.

Przewlekły stan zapalny, destrukcja tkanki kostnej a potem jej nieprawidłowa odbudowa prowadzi do trwałego uszkodzenia układu ruchu. Zajęcie stawów obwodowych ma zwykle charakter ostrego zapalenia pojedynczego stawu, najczęściej biodrowego, kolanowego lub skokowego, stawów mostkowo-obojczykowych. Podczas zaostrzeń choroby występują objawy ogólne takie jak podwyższona ciepłota ciała, utrata masy ciała, wtórna niedokrwistość.

Mężczyźni zapadają od dwóch do trzech razy częściej niż kobiety. Stanowią oni od 65% do 80% chorych. U mężczyzn choroba ma ponadto ogólnie cięższy przebieg. Według Amora i wsp. w ciągu pierwszych 2 lat od pierwszej wizyty u lekarza po ustaleniu rozpoznania ZZSK do dużej progresji choroby może dojść u 18,5% chorych. Decydują o tym takie czynniki ryzyka jak: zapalenie stawów biodrowych, kielbaskowate palce stóp, słaba skuteczność po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych, duża wartość OB., ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa, zajęcie stawów obwodowych i początek choroby przed 16 rokiem życia.

Chorzy na ZZSK ze zmienionym chorobowo stawem biodrowym są 23-krotnie bardziej narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci ZZSK. Przebieg ZZSK jest przewlekły o różnym w czasie stopniu nasilenia objawów z okresami zaostrzeń i remisji, u niektórych chorych ma charakter przewlekłe postępujący. Istnieje dość ścisła zależność między zachorowaniem na ZZSK a obecnością w danej populacji antygenu HLA B27.

Częstość występowania choroby w populacji rasy kaukaskiej ocenia się na od 0,05% do 0,23 % u dorosłych; należałoby przyjąć szacunki odnoszące się do badań prowadzonych wśród chorych hospitalizowanych z powodu ZZSK, według których wynosi ona około 0,1% . Pozwala to przyjąć, iż w Polsce choruje około 38 000 osób.

Przyjmując model postępowania leczniczego, iż do leczenia anty-TNF-alfa powinni być wstępnie kwalifikowani chorzy z szybką progresją i prawdopodobieństwem ciężkiego przebiegu ZZSK (18,5% wg Amora i wsp.) pozwala to przyjąć, iż jest to wstępnie liczba 7000 chorych. Niektórzy z nich mogą być leczeni sulfasalazyną, mogą istnieć przeciwwskazania do leczenia biologicznego, chorzy mogą dobrze zareagować na podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub choroba ma tendencję do występowania okresowych zaostrzeń i ustępowania objawów; stąd należy szacować liczbę chorych, będących kandydatami do leczenia anty-TNF-alfa na około 3 000 chorych. Z uwagi na konieczność leczenia w pierwszym okresie obowiązywania Programu Terapeutycznego ZZSK chorych, u których schorzenie przebiega wyjątkowo ciężko oraz analizując na podstawie rejestrów innych krajów europejskich średnie wartości BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) u chorych na ZZSK rozpoczynających leczenie anty-TNF przyjęto, iż wartość BASDAI u chorych zakwalifikowanych do programu powinna być większa niż 5.

**Stąd też należy ocenić liczbę chorych na ZZSK kwalifikujących się do leczenia anty – TNF na około 1500 osób w Polsce.**

Choroba zwykle rozpoczyna się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Postać młodzieńcza choroby różni się od postaci osób dorosłych częstszym zajęciem stawów biodrowych i związanym z tym wcześniejszym wskazaniem do endoprotezowania stawu biodrowego.

Rzadko rozpoznaje się ZZSK jeszcze przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian. Istnieje znaczny odstęp czasowy pomiędzy pierwszymi objawami choroby (średnio w wieku 28 lat) a postawieniem diagnozy (średnio 33 lat). Widoczne cechy radiologiczne choroby w stawach krzyżowo-biodrowych pojawiają się relatywnie późno w przebiegu ZZSK. Im jednak wcześniej postawi się rozpoznanie, tym szybciej można podjąć postępowanie terapeutyczne, które zmniejszy ryzyko trwałego kalectwa. Używając nowoczesnych metod obrazowania (rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej)

można wykazać stosunkowo wcześniej i z dużą precyzją zmiany morfologiczne typowe dla ZZSK w stawach krzyżowo-biodrowych.

Chorzy na ZZSK odczuwają ból i niesprawność w stopniu porównywalnym do osób chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów. Z uwagi jednak na fakt, iż ZZSK zaczyna się wcześniej niż reumatoidalne zapalenie stawów, wpływ choroby na aspekt społeczny i ekonomiczny zaczyna być odczuwany przez chorego znacznie dłużej. W przybliżeniu około 1/3 chorych na ZZSK rezygnuje z pracy przedwcześnie ze względów zdrowotnych, zaś dodatkowo 15% chorych odczuwa znaczne ograniczenia w pracy zarobkowej pod postacią skrócenia czasu pracy i zmiany charakteru wykonywanych czynności. Możliwości terapeutyczne wykorzystywane w leczeniu ZZSK do niedawna były bardzo ograniczone. Obejmują one stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kinezyterapii i metod fizykoterapeutycznych. Nie ma udowodnionej skuteczności podawania metotreksatu w postaci osiowej choroby, sulfasalazyna jest zalecana wyłącznie u chorych ze zmianami w stawach obwodowych.

TNF – czynnik martwicy nowotworów odgrywa istotną rolę w patogenezie ZZSK. Wykazano wyraźnie zwiększone nacieczenie komórek jednojądrzastych wykazujących obecność mRNA dla TNF-alfa w tkance chrzęstnej stawów krzyżowo-biodrowych oraz przyczepów ścięgniastych u chorych na ZZSK. Udowodniono, iż zastosowanie inhibitorów TNF-alfa w bardzo istotny sposób wpływa na poprawę stanu klinicznego chorych na ZZSK.

### ***Opis programu***

#### **Substancje czynne finansowane w ramach programu ( leki biologiczne):**

##### *Opis działania leków biologicznych*

**Adalimumab** jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym metodami inżynierii genetycznej. Wiąże się swoiście z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF) i hamuje jego aktywność poprzez blokowanie jego wiązania z receptorami TNF p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab wpływa również na odpowiedź biologiczną wywoływaną lub regulowaną przez TNF $\alpha$ , w tym zmiany ekspresji cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiedzialnych za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 ICAM-1).

Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych ustalono, że adalimumab jest wskazany w leczeniu dorosłych **na ciężkie, aktywne ZZSK**, u których odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowalająca.

W badaniach tych wykazano istotną poprawę w zakresie wartości BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functionality Index) oraz jakości życia ASQol u chorych na ZZSK leczonych adalimumabem.

**Etanercept** jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF), produkowanym metodą rekombinacji genetycznej. Etanercept jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego TNF (TNFR2/p75) wiążącej się z zewnątrzkomórkowymi ligandami z domeną Fc ludzkiej IgG<sub>1</sub>. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF $\alpha$  z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR, co sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Na podstawie wyników badań i kilkuletnich obserwacji klinicznych ustalono, że etanercept jest wskazany w leczeniu dorosłych **na ciężkie, aktywne ZZSK**, u których odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowalająca.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano istotną skuteczność poprawy w zakresie wartości BASDAI; BASFI oraz jakości życia ASQol u chorych na ZZSK leczonych etanerceptem.

**Infliksymab** jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF - tumor necrosis factor) ale niewiążącym się z limfotoksyną. Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF, wykazując silne działanie przeciwzapalne. Tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez ten czynnik

Na podstawie wyników badań i kilkuletnich obserwacji klinicznych ustalono, że infliksymab jest wskazany w leczeniu dorosłych **na ciężkie, aktywne ZZSK**, u których odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowalająca.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano istotną skuteczność poprawy w zakresie wartości BASDAI, BASFI oraz jakości życia ASQol u chorych na ZZSK leczonych infliksymabem.

**Świadczeniobiorcy**

**Kryteria kwalifikacji:**

1. Pacjent jest kwalifikowany do programu i kolejnych linii leczenia biologicznego przewidzianych przez program przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych kwalifikuje do programu pacjentów zgłoszonych do kwalifikacji za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

2. Wymagane dane pacjentów zgłoszonych do kwalifikacji, w tym zakodowane dane osobowe (wskazane w aplikacji komputerowej) oraz dane opisujące stan kliniczny (wymienione w opisie programu i powtórzone w aplikacji komputerowej) muszą zostać przekazane do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Finansowanie zastosowania substancji czynnych wymienionych w opisie programu następuje po dokonaniu kwalifikacji przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

3. Do programu kwalifikuje się pacjentów z:

- 1) rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;
- 2) aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 12 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie, którzy wykazują niezadowalającą odpowiedź na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane leki niesteroidowe przeciwzapalne, stosowane przez co najmniej 3 miesiące (niepodawane w tym samym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce; aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowalająca należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych.

Aktywną postać choroby należy udokumentować tak, aby były spełnione wszystkie 3 poniższe kryteria:

- 1) wartość BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) większy lub równy 4 – w dwukrotnych pomiarach, w odstępie co najmniej 12 tygodni;
- 2) ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy lub równy 4 cm - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni;
- 3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), która powinna być większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; taka ocena powinna być dokonana również przez drugiego lekarza doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych; w tej ocenie ekspert powinien oprzeć się w szczególności na takich parametrach, jak czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, ze szczególnym uwzględnieniem zapalenia stawu biodrowego, dużych stężeń CRP we krwi lub wartości OB, kielbaskowatych palców stóp, słabej skuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ograniczenia ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa, zajęcia stawów obwodowych, początku choroby przed 16 rokiem życia, wartością BASFI, BASMI, statusu aktywności zawodowej, występowaniem powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy potwierdzonej badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej, zajęciem narządu wzroku z częstymi zapaleniami błony naczyniowej, oceny postępujących zmian radiologicznych ze zwróceniem uwagi na ankylozę kręgosłupa czy skostnienie mostków międzykręgowych; ocena ta powinna być przeprowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI i VAS bólu kręgosłupa.

**Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów z ZZSK leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej, świadczeń za zgodą płatnika lub w ramach jednorodnych grup pacjentów:**

Do programu kwalifikowani są również pacjenci, którzy uprzednio byli już leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej, świadczeń za zgodą płatnika lub w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) cząsteczkami leków - inhibitorów TNF alfa. Jeżeli terapia ta była nieprzerwana i trwała dłużej niż 12 tygodni oraz wykazano w tym czasie

wystąpienie i utrzymanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie, terapia powinna być realizowana z wykorzystaniem tej samej cząsteczki leku - inhibitora TNF alfa.

W przypadku wystąpienia przerwy w leczeniu trwającej dłużej niż 12 tygodni, a krótszej niż 26 tygodni, należy u pacjenta wykonać badania pozwalające na określenie bezpieczeństwa podawanego leku oraz parametry aktywności i ciężkości choroby zgodnie z warunkami dotyczącymi aktywnej i ciężkiej postaci choroby i określić, czy u pacjenta wystąpiła i utrzymała się adekwatna odpowiedź na leczenie oraz czy spełnia nadal warunki udziału w programie.

Kontynuacja terapii w tym przypadku powinna odbywać się z zastosowaniem leku mającego status terapii inicjującej.

### **Kryteria ponownej kwalifikacji do programu pacjentów z ZZSK:**

Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (wzrost BASDAI do wartości większej lub równej 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.

### **2. Określenie czasu leczenia w programie.**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

### **3. Wyłączenie z leczenia**

#### **Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:**

1) przeciwwskazania bezwzględne:

- a) okres ciąży i laktacji,
- b) aktywne zakażenie (ostre lub przewlekłe) bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze (szczególnie gruźlicy, infekcji wirusem HIV lub przewlekłego zapalenia wątroby typu B),
- c) przebycia zakażenia oportunistycznego w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywnej infekcji Cytomegalowirusem, *Pneumocystis carinii*,
- d) infekcyjnego zapalenia stawu w okresie ostatnich 12 miesięcy,



- e) zakażenia endoprotezy w okresie ostatnich 12 miesięcy lub w nieokreślonym czasie, jeżeli sztuczny staw nie został wymieniony,
  - f) ciężkiej niewydolności krążenia (klasa III lub IV według NYHA),
  - g) udokumentowanego zespołu demielinizacyjnego lub w przypadkach wystąpienia objawów przypominających ten zespół,
  - h) przebycia w okresie ostatnich 5 lat chorób nowotworowych, w tym raków litych i układu krwiotwórczego lub chłonnego z możliwością progresji choroby lub jej wznowy;
- 2) przeciwwskazania względne do stosowania leków - inhibitorów TNF alfa, w których ich podawanie jest obarczone dużym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych:
- a) okoliczności związane z dużym ryzykiem zakażenia:
    - przewlekłe owrzodzenia podudzi,
    - wcześniej przebyta gruźlica - w okresie ostatnich 12 miesięcy lub niedawny kontakt z osobą chorą na gruźlicę,
    - cewnik w drogach moczowych utrzymywany na stałe,
    - nawracające infekcje (co najmniej 4) w okresie ostatnich 12 miesięcy, w szczególności infekcje dróg moczowych, zatok i zębopochodne,
    - źle kontrolowana cukrzyca,
    - przewlekła obturacyjna choroba płuc,
  - b) przebycie w okresie dłuższym niż 5 lat choroby nowotworowej, leczonej skutecznie i która uważana jest za wyleczoną,
  - c) zmiany przednowotworowe, w tym polipy jelita grubego pęcherza moczowego, dysplazji szyjki macicy, mielodysplazji.
  - d) wysokie miano przeciwciał przeciwjądrowych, w tym dodatnie miano przeciwko natywnemu DNA.

U świadczeniobiorców leczonych inhibitorami TNF alfa należy liczyć się z możliwością uaktywnienia przebytej wcześniej gruźlicy. W grupie świadczeniobiorców z przebyłym kiedykolwiek w przeszłości procesem gruźliczym lub wówczas, gdy podejmowane jest profilaktyczne leczenie tuberkulostatykami, należy rozważyć wykonanie kontrolnego badania klatki piersiowej po 4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia inhibitorami TNF alfa.

Leczenie inhibitorami TNF alfa kobiet w okresie przed menopauzą powinno być prowadzone, gdy stosowana jest przez nie skuteczna antykoncepcja. Wymagana jest zgoda na świadomą

kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu, infliximabu i adalimumabu.

3) kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej:

- a) nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 12 tygodniach leczenia (zgodnie z definicją),
- b) stwierdzenie w trakcie zaplanowanych wizyt po każdym dwóch kolejnych okresach 12 tygodniowych nieutrzymania kryteriów zgodnych z definicją adekwatnej odpowiedzi na leczenie, terapia jest przerywana i świadczeniobiorca kończy udział w programie,
- c) uzyskanie przez świadczeniobiorcę małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3, która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy,
- d) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:
  - reakcja alergiczna na lek,
  - zakażenie o ciężkim przebiegu,
  - objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (niezwiązanych z amyloidozą),
  - pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,
  - stwierdzenie choroby nowotworowej,
- e) wystąpienie innych objawów wymienionych w pkt 1 jako bezwzględne przeciwwskazania.

#### **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓWW PROGRAMIE**

**Adalimumab** należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 40 mg co 2 tygodnie.

**Etanercept** należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień.

**Infliksymab** należy podawać w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni.

#### **Decyzja o wyborze leku**

Terapię rozpoczyna się z użyciem leku, który uzyskał status terapii stosowanej w przedmiotowym programie.

Terapia ta jest wskazywana w komunikacie Ministra Zdrowia raz na 6 miesięcy, po negocjacjach cenowych z podmiotami odpowiedzialnymi.

Produkt leczniczy wykorzystywany we wskazywanej terapii to najmniej kosztowna z punktu widzenia płatnika publicznego technologia lekowa (biorąc pod uwagę koszty podania, liczbę podań, wymaganą dawkę, koszt pojedynczej dawki oraz koszt utylizacji niewykorzystanej części leku ponoszony przez świadczeniodawców).

### **Kryteria i warunki zamiany terapii wskazanej w komunikacie Ministra Zdrowia na inną**

1. U pacjenta będącego w trakcie terapii przy użyciu cząsteczki leku - inhibitora TNF-alfa innej niż wskazana w komunikacie Ministra Zdrowia i u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie nie dokonuje się zmiany terapii.
2. Zmiana terapii każdorazowo wymaga uzyskania uprzedniej zgody Zespołu Koordynującego.
3. Zmiana terapii na inną, wymienioną w programie, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:
  - 1) wystąpienia nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze;
  - 2) wystąpienia 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;
  - 3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego.

## **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

### **1. Badania przy kwalifikacji**

- 1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości;
- 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) białko C-reaktywne;
- 9) badanie ogólne moczu;

- 10) próba tuberkulinowa lub QuantiFERone;
- 11) obecność antygenu HBs;
- 12) przeciwciała HCV;
- 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo) – po uzyskaniu zgody pacjenta;
- 14) stężenie elektrolitów w surowicy.

Ponadto wymagane jest wykonanie przed kwalifikacją do programu:

- 1) rtg klatki piersiowej (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);
- 2) EKG z opisem;
- 3) badanie stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza rozpoznanie ZZSK;
- 4) opcjonalnie wykonanie rezonansu magnetycznego lub tomografii stawów krzyżowo-biodrowych jeżeli wynik RTG stawów krzyżowo-biodrowych jest niejednoznaczny a objawy kliniczne wskazują na ich zajęcie;
- 5) wskazane wykonanie u kobiet przed rozpoczęciem terapii badania ginekologicznego, mammograficznego lub badania USG piersi.

## **2. Monitorowanie leczenia**

Pacjenta poddaje się dokładnej ocenie skuteczności zastosowanego leczenia po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia inhibitorami TNF alfa, celem ustalenia, czy została osiągnięta adekwatna odpowiedź na leczenie.

Za adekwatną odpowiedź na leczenie, której uzyskanie warunkuje powodzenie dalszej kontynuacji terapii, należy uznać

zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia lub o 2 cm oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm.

Wizyty monitorujące mają się odbywać po każdych kolejnych 12 tygodniach.

W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest obowiązany wykonać następujące czynności:

- 1) badanie morfologii z rozmazem, OB, CRP, AspAT, AlAT;
- 2) wypełnienie przez pacjenta skali VAS bólu kręgosłupa i kwestionariusza BASDAI oraz obliczenie przez lekarza wartości BASDAI

### **Monitorowanie programu**

- a) Dane dotyczące monitorowania leczenia i oceny efektów leczenia muszą zostać zapisane w rejestrze chorób reumatologicznych (SMPT - rejestr chorób reumatologicznych) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ w terminach wskazanych w opisie programu. Przedmiotowe dane należy także gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.
- b) Dane dotyczące kosztorysu rocznego leczenia wybranym preparatem, monitorowania leczenia i oceny efektów leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom 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.**