

Załącznik B.29.

LECZENIE CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE (ICD-10: G35)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie stwardnienia rozsianego substancjami: 1) postać rzutowo - remisyjna (RRMS) w I linii leczenia: fumaran dimetylu, interferon beta-1a, interferon beta-1b, kladrybina, octan glatirameru, ofatumumab, okrelizumab i.v., okrelizumab s.c., ozanimod, peginterferon beta-1a, ponesimod, teryflunomid, ublituksymab; 2) postać rzutowo - remisyjna (RRMS) w II linii leczenia: alemtuzumab, fingolimod, kladrybina, natalizumab i.v., natalizumab s.c., okrelizumab i.v.; 3) szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby (RES RRMS): alemtuzumab, fingolimod, kladrybina, natalizumab i.v., natalizumab s.c.; 4) postać pierwotnie postępująca (PPMS): okrelizumab i.v.; 5) postać wtórnie postępująca (SPMS): interferon beta-1b, siponimod. 1. Kryteria kwalifikacji Do leczenia fumaranem dimetylu, interferonem beta-1a, octanem glatirameru, ofatumumabem, okrelizumabem s.c., ozanimodem, peginterferonem beta-1a, ponesimodem, teryflunomidem, ublituksymabem, kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie	1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w leczeniu alemtuzumabem, fingolimodem, fumaranem dimetylu, interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, kladrybiną, natalizumabem i.v., natalizumabem s.c., octanem glatirameru, ofatumumabem, okrelizumabem i.v., okrelizumabem s.c., ozanimodem, peginterferonem beta-1a, ponesimodem, siponimodem, teryflunomidem, ublituksymabem należy prowadzić zgodnie z zapisami właściwych aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych.	1. Badania przy kwalifikacji 1) badania biochemiczne w tym oceniające: a) funkcje nerek, b) funkcje wątroby, c) funkcje tarczycy; 2) badanie ogólne moczu, a w przypadku alemtuzumabu wraz z mikroskopową oceną osadu; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) dla postaci rzutowo-remisyjnej oraz wtórnie postępującej rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu; (rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 90 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku. W uzasadnionych przypadkach lekarz prowadzący może uznać za badanie wyjściowe badanie rezonansu magnetycznego wykonane w okresie ostatnich 180 dni przed rozpoczęciem leczenia.); 5) dla postaci pierwotnie postępującej (dotyczy okrelizumabu i.v.): rezonans magnetyczny głowy i maksymalnie 2 odcinków rdzenia kręgowego przed i po podaniu kontrastu; (rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 12

kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,8,9 albo pacjenci spełniający kryterium 10. Do leczenia alemtuzumabem, fingolimodem, natalizumabem i.v., kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,4,8,9 albo 1,5,8,9 albo pacjenci spełniający kryterium 10. Do leczenia natalizumabem s.c. kwalifikowani są dorośli pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach 1, 4, 8, 9, 11 albo 1, 5, 8, 9, 11 albo pacjenci spełniający kryterium 10. Do leczenia okrelizumabem i.v. kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,8,9 albo 1,4,8,9 albo 1,6,8,9 albo pacjenci spełniający kryterium 10. Do leczenia kladrybiną kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,8,9 albo 1,4,8,9 albo 1,5,8,9 albo pacjenci spełniający kryterium 10. Do leczenia interferonem beta-1b kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,8,9 albo 1,7,8,9 albo pacjenci spełniający kryterium 10. Do leczenia siponimodem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,7,8,9 albo pacjenci spełniający kryterium 10. 1) rozpoznanie stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; 2) w przypadku rozpoznania postaci rzutowo - remisyjnej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; 3) stan neurologiczny w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie; 4) pacjenci, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia fumanem dimetylu lub interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub kladrybiną w ramach I linii leczenia lub octanem		miesiący od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku); 6) test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym; 7) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS; 8) badanie EKG - dotyczy alemtuzumabu, fingolimodu, ozanimodu, ponesimodu, siponimodu; 9) częstość tętna i wartość ciśnienia tętniczego krwi - dotyczy teryflunomidu, alemtuzumabu, fingolimodu, ozanimodu, ponesimodu, siponimodu; 10) konsultacja kardiologiczna u pacjentów otrzymujących leki mogące zwalniać akcję serca (betablokery, werapamil, digoksyna, leki cholinolityczne, pilokarpina itp.) oraz u pacjentów z wywiadem w kierunku zaburzeń rytmu i przewodzenia, niewydolności serca, omdleń kardiogennych, lub innej znaczącej choroby serca - dotyczy fingolimodu, siponimodu, ozanimodu, ponesimodu; 11) konsultacja okulistyczna - u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy lub zapalenia błony naczyniowej oka - dotyczy fingolimodu, siponimodu, ozanimodu, ponesimodu; 12) oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV). W razie braku przeciwciał przeciw VZV konieczne jest przeprowadzenie szczepienia przeciw VZV miesiąc przed włączeniem leczenia - dotyczy fingolimodu lub kladrybiny, siponimodu, ozanimodu, ponesimodu; 13) konsultacja dermatologiczna w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia - dotyczy fingolimodu i siponimodu; 14) wykonanie testu na obecność przeciwciał anty-JCV w celu kwalifikacji do leczenia i stratyfikacji ryzyka PML - dotyczy natalizumabu iv. lub natalizumabu s.c. 15) badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC - dotyczy alemtuzumabu, lub kladrybiny;
---	--	--

glatirameru lub ofatumumabem lub okrelizumabem i.v. w ramach I linii leczenia lub okrelizumabem s.c. lub ozanimodem lub peginterferonem beta-1a lub ponesimodem lub teryflunomidem lub ublituksymabem definiowaną jako wystąpienie 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2; 5) szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry (pkt a oraz pkt b): a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność, b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego: – co najmniej jedna nowa zmiana GD (+) - lub – co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2; 6) rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia tj. spełnienie wszystkich poniższych warunków (pkt a, pkt b oraz pkt c): a) wynik w skali EDSS od 3 do 6,5; b) czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego: – mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $\leq 5,0$ - lub – mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji $>5,0$, c) potwierdzona aktywność zapalna w MRI (w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI.):		16) badania przesiewowe w kierunku HBV (antyHBc Total i HbsAg) oraz w razie potrzeby konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych - dotyczy okrelizumabu i.v., okrelizumabu s.c., ofatumumabu, ublituksymabu; 17) konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych lub specjalisty chorób płuc - dotyczy alemtuzumabu; 18) RTG płuc, a w razie potrzeby konsultacja specjalisty chorób płuc - dotyczy okrelizumabu i.v., okrelizumabu s.c.; 19) standardowe badania przesiewowe w kierunku raka piersi zgodnie z lokalnymi wytycznymi - dotyczy okrelizumabu i.v., okrelizumabu s.c.; 20) w przypadku kwalifikacji do terapii siponimodem: a) określenie polimorfizmu genu CYP2C9, b) u kobiet w wieku rozrodczym - test ciążowy, który musi być negatywny przed rozpoczęciem leczenia siponimodem; Jeżeli jest konieczne to pacjenci włączeni do leczenia powinni zapoznać się z materiałami edukacyjnymi w ramach tzw. „planu zarządzania ryzykiem” i potwierdzić ten fakt pisemnie w dokumentacji medycznej. 2. Inicjacja leczenia W zależności od decyzji lekarza inicjacja terapii alemtuzumabem, fingolimodem, natalizumabem i.v., natalizumabem s.c., okrelizumabem i.v., okrelizumabem s.c., ozanimodem, ponesimodem, siponimodem, ublituksymabem może być prowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Należy zastosować premedykację i sposób monitorowania pacjenta wskazany w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
--	--	---

– przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub – przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2; 7) rozpoznanie aktywnej postaci wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego definiowanej jako aktywność kliniczna lub radiologiczna w ciągu ostatnich 24 miesięcy oraz a) EDSS od 3,0 do 6,5 punktów, b) udokumentowana progresja EDSS niezwiązana z rzutem wynosząca co najmniej 1 punkt w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS < 6.0 lub co najmniej 0,5 punktu w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS ≥ 6.0 odnotowaną w ciągu ostatnich 24 miesięcy; 8) wiek pacjenta: a) brak ograniczenia wiekowego w przypadku terapii interferonem beta lub octanem glatirameru, b) od 10 roku życia dla terapii teryflunomidem lub fingolimodem, c) wiek powyżej 12 roku życia w przypadku terapii fumaranem dimetylu, natalizumabem i.v., peginterferonem beta-1a, d) wiek od 18 roku życia w przypadku terapii alemtuzumabem, kladrybiną, natalizumabem s.c., ofatumumabem, okrelizumabem i.v., okrelizumabem s.c., ozanimodem, ponesimodem, siponimodem, ublituksymabem, e) pacjentów poniżej 18 roku życia kwalifikuje się do leczenia wyłącznie w ośrodkach zapewniających leczenie pod opieką zespołów lekarskich składających się z neurologów lub neurologów dziecięcych posiadających doświadczenie w leczeniu SM oraz pod warunkiem przekazania opiekunom chorych/chorem kwalifikowanym do terapii pisemnej informacji na temat aktualnego stanu wiedzy na temat		3. Monitorowanie leczenia 1) badanie neurologiczne z oceną EDSS co 3 - 6 miesięcy (zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego); 2) postać rzutowo remisyjna - rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia (podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego); (dopuszcza się odstępienie od wykonania badania w przypadku pacjentek będących w ciąży); 3) postać pierwotnie postępująca oraz postać wtórnie postępująca - rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia wg decyzji lekarza prowadzącego; 4) w trakcie leczenia należy wykonywać badania laboratoryjne zgodnie z zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych; 5) monitorowanie leczenia siponimodem: a) badanie morfologii krwi oraz poziomu transaminaz wątrobowych w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych, b) konsultacja okulistyczna 3 -4 miesiące po rozpoczęciu leczenia w celu wykluczenia obrzęku płamki, a następnie nie rzadziej niż raz w roku, c) konsultacja okulistyczna w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek zaburzeń widzenia w trakcie leczenia siponimodem, d) okresowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące, e) test ciążowy w odstępach czasu ustalonych przez lekarza, f) konsultacja dermatologiczna po każdym 12 miesiącach leczenia,
--	--	---

bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na jego zastosowanie; 9) brak przeciwwskazań do leczenia wskazanych w Charakterystykach Produktów Leczniczych: – stosowanie antykoncepcji, leczenie w okresie ciąży i karmienia piersią zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Stosowanie leczenia w ciąży jest możliwe po przekazaniu pacjentce pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku; 10) do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii: a) pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia, b) pacjentów uprzednio leczonych danym lekiem w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu, c) pacjentów uprzednio leczonych przez okres min. 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji (nie jest wymagane wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie ostatnich 12 miesięcy) oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.		6) monitorowanie leczenia figolimodem: a) badanie morfologii krwi oraz poziomu transaminaz wątrobowych i bilirubiny w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych, b) okresowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące, c) badanie ogólne moczu w odstępach czasu ustalonych przez lekarza, d) test ciążowy w odstępach czasu ustalonych przez lekarza, e) konsultacja okulistyczna 3-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia w celu wykluczenia obrzęku płamki, a następnie zależnie od opinii okulisty, jednak nie rzadziej niż raz w roku. Konsultacja okulistyczna jest konieczna również w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia w trakcie leczenia figolimodem, f) konsultacja dermatologiczna po każdym 12 miesiącach leczenia, g) rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego. 7) monitorowanie leczenia natalizumabem i.v. lub natalizumabem s.c.: a) badanie morfologii krwi i poziomu transaminaz wątrobowych w 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych, b) badanie moczu z mikroskopową oceną osadu w odstępach czasu ustalonych przez lekarza, c) test ciążowy w odstępach czasu ustalonych przez lekarza, d) w przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN (neuronopatia
---	--	--

11) nietolerancja leczenia natalizumabem i.v. (w postaci dożylniej) z powodu zapalenia żył po wlewach dożylnych lub z powodu trudnego dostępu do żył. 2. Zamiana leków Dokonując zmiany leku należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych. 1) w ramach I linii leczenia rzutowo - remisyjnej postaci SM (RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leków fumaran dimetylu, interferon beta-1a, interferon beta-1b, kladrybina, octan glatirameru, ofatumumab, okrelizumab i.v., okrelizumab s.c., ozanimod, peginterferon beta-1a, ponesimod, teryflunomid, ublituksymab na inny lek z tej grupy w przypadku: a) wystąpienia objawów niepożądanych albo b) w przypadku wystąpienia 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI albo c) w przypadku wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu) albo d) jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta; 2) Przy stosowaniu kladrybiny w ramach I linii po zakończeniu dwóch cykli leczenia okres obserwacji w kolejnych latach trwa bez konieczności stosowania terapii wobec czego zmiana terapii możliwa jest a) w przypadku wystąpienia 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach niezależnie od zmian w MRI		komórek ziarniczych) badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu, e) powtarzanie testu na obecność przeciwciał anty-JCV z określeniem miana poziomu przeciwciał, u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anty-JCV co 6 miesięcy, f) u pacjentów zgłaszających objawy takie jak: zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN (ostra martwica siatkówki). W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN należy rozważyć zakończenie leczenia natalizumabem i.v. lub natalizumabem s.c. g) u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą: – pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anty-JCV oraz stosujący leczenie natalizumabem od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne) lub – pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anty-JCV, leczeni natalizumabem od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku $\leq 0,9$ i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych natalizumabem przez dłużej niż 2 lata. 8) monitorowanie leczenia alemtuzumabem: a) morfologia krwi z rozmazem, stężenie kreatyniny w surowicy, aktywność aminotransferaz i badanie moczu z
---	--	--

albo b) w przypadku wystąpienia co najmniej 1 nowego ogniska GD+ lub co najmniej 2 nowych ognisk w sekwencji T2 (nie jest wymagane wystąpienie rzutu); 3) w ramach II linii leczenia rzutowo - remisyjnej postaci SM (RRMS) dopuszcza się możliwość zamiany leków alemtuzumab, fingolimod, kladrybina, natalizumab i.v., okrelizumab i.v. na inny lek z tej grupy w przypadku: a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4; 4) w ramach leczenia szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS) dopuszcza się zamiany leków alemtuzumab, fingolimod, kladrybina, natalizumab i.v. na inny lek z tej grupy w przypadku: a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4; 5) u pacjentów leczonych natalizumabem i.v., którzy nie tolerują leczenia w formie dożylniej (zapalenia żył po wlewach dożylnych lub trudny dostęp do żył) dopuszcza się zmianę na natalizumab s.c. 6) u pacjentów leczonych natalizumabem s.c. w ramach II linii leczenia dopuszcza się zmianę leczenia na alemtuzumab lub fingolimod lub kladrybinę lub okrelizumab i.v. w przypadku: a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na		mikroskopową oceną osadu, co miesiąc (rozszerzenie diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych), b) stężenie TSH w surowicy co 3 miesiące (rozszerzenie diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych), c) u pacjentek przeprowadzenie raz w roku badania przesiewowego pod kątem zakażenia wirusem HPV, d) badania należy kontynuować do 48 miesięcy po ostatnim kursie leczenia alemtuzumabem, e) przed drugim podaniem alemtuzumabu u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy oraz badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirerii HBV i HCV oraz RTG klatki piersiowej. 9) monitorowanie leczenia okrelizumabem i.v., okrelizumabem s.c. lub ublituksymabem: a) badanie morfologii krwi - przed każdym podaniem leku, b) badanie ogólne moczu oraz test ciążowy - przed każdym podaniem leku, c) badanie funkcji nerek i wątroby - przed każdym podaniem leku, d) badanie HBsAg - przed każdym podaniem leku; 10) monitorowanie leczenia kladrybiną: a) morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów przed rozpoczęciem stosowania leku - 2 miesiące i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w każdym roku leczenia. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości poniżej 500 komórek/mm³, należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości do wartości co najmniej 800 komórek/mm³, b) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS - przed kolejnym kursem leku,
--	--	--

bezpieczeństwo chorego albo b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4; 7) u pacjentów leczonych natalizumabem s.c. w ramach szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS) dopuszcza się zmianę leczenia na alemtuzumab lub fingolimod lub kladrybinę w przypadku: a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo b) w przypadku nieskuteczności stosowanej terapii opisanej w pkt. 4; 8) w ramach leczenia wtórnie postępującej postaci SM (SPMS) dopuszcza się zamianę leków interferon beta-1b, siponimod na inny lek z tej grupy w przypadku: a) wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego albo b) w przypadku wzrostu EDSS o 1 punkt w czasie 12 miesięcy leczenia; 9) z powodu planowanej lub potwierdzonej ciąży oraz w okresie karmienia piersią możliwa jest czasowa zmiana terapii na interferon beta lub octan glatirameru z możliwością powrotu do wcześniej stosowanej terapii po zakończonej ciąży albo jej planowaniu albo karmieniu; 10) pacjentom leczonym alemtuzumabem, fingolimodem, natalizumabem i.v., natalizumabem s.c., umożliwia się deeskalację terapii na preparaty fumaranu dimetylu, interferonu beta, octanu glatirameru, ofatumumabu, okrelizumabu s.c.,		c) morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów - przed kolejnym kursem leku, d) badanie funkcji nerek i wątroby - przed kolejnym kursem leku, e) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym - przed kolejnym kursem leku, f) badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC - przed kolejnym kursem leku, g) wizyta kontrolna, co 6 miesięcy z oceną stanu klinicznego - w kolejnych latach (do czasu zaistnienia kryteriów nieskuteczności lub wyłączenia), h) MRI - zalecane raz na rok. Badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia. 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 elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych 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
--	--	---

ozanimodu, ponesimodu, peginterferonu beta-1a, teriflunomidu, ublituksymabu z powodu bezpieczeństwa lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta. 11) pacjentom leczonym okrelizumabem i.v. w ramach II linii leczenia umożliwia się deeskalację terapii na preparaty fumaranu dimetylu, interferonu beta, octanu glatirameru, ofatumumabu, ozanimodu peginterferonu beta-1a, ponesimodu, teriflunomidu, ublituksymabu z powodu bezpieczeństwa lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta. 12) pacjentom leczonym kladrybiną w ramach II linii leczenia lub w ramach szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci SM (RES RRMS) umożliwia się deeskalację terapii na preparaty fumaranu dimetylu, interferonu beta, octanu glatirameru, ofatumumabu, okrelizumabu s.c., ozanimodu peginterferonu beta-1a, ponesimodu, teriflunomidu, ublituksymabu z powodu bezpieczeństwa lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta. 13) w przypadku leczenia okrelizumabem i.v lub okrelizumabem s.c. w I linii leczenia przy zmianie leczenia na II linię należy wybrać alemtuzumab lub fingolimod lub natalizumab i.v. lub kladrybinę (jeżeli dotychczas nie była stosowana). 14) w przypadku leczenia kladrybiną w I linii leczenia przy zmianie leczenia na II linię należy wybrać alemtuzumab lub fingolimod lub natalizumab i.v. lub okrelizumab i.v. (jeżeli dotychczas nie był stosowany). 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych;		opublikowanymi przez NFZ.
--	--	----------------------------------

2) spełnienie kryteriów braku skuteczności leczenia zawartych w pkt 4 lub wyczerpanie dostępnych opcji terapeutycznych w ramach programu lekowego 3) w przypadku postaci rzutowo - remisyjnej: a) przejście w postać wtórnie postępującą przy czym możliwa jest kontynuacja leczenia w programie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia siponimodem lub interferonem beta 1b w ramach SPMS; b) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 7,0 (w trakcie remisji); 4) w przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi określonego produktu leczniczego opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 4. Określenie czasu leczenia w programie Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię można przedłużać o kolejne 12 miesięcy. Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby zależy od decyzji lekarza. Z uwagi na podwyższone ryzyko PML specjalista neurolog i pacjent powinni ponownie po 2 latach terapii indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem i.v. oraz natalizumabem s.c. Maksymalny czas leczenia alemtuzumabem w ramach programu obejmuje podanie 2 początkowych kursów leczenia z dodatkowymi dwoma kursami leczenia, w razie potrzeby. Przy stosowaniu kladrybiny w tabletkach, pełna ocena skuteczności		
---	--	--

powinna być przeprowadzona po podaniu całkowitej dawki leku, czyli po dwóch cyklach leczenia. Jednak w przypadku, gdy stan pacjenta po podaniu pierwszego cyklu leczenia kładrybiną w tabletkach pogorszy się w stosunku do stanu sprzed podania leku, lekarz może rozważyć wcześniejszą zmianę leczenia. Okres obserwacji dla kładrybiny w tabletkach w kolejnych latach trwa do czasu zaistnienia kryteriów nieskuteczności lub wyłączenia.

W przypadku postaci rzutowo - remisyjnej (RRMS) brak skuteczności leczenia lekami I linii leczenia (fumaraniem dimetylu lub interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b lub kładrybiną lub octanem glatirameru lub ofatumumabem lub okrelizumabem i.v, lub okrelizumabem s.c. lub ozanimodem lub peginterferonem beta-1a lub ponesimodem lub teryflunomidem lub ublituksymabem) uzasadniający zmianę leczenia na leki stosowane w II linii definiowany jest jako wystąpienie 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2.

Za brak skuteczności leczenia lekami II linii leczenia (alemtuzumabem lub fingolimodem lub kładrybiną lub natalizumabem i.v. lub natalizumabem s.c. lub okrelizumabem i.v. (w przypadku postaci rzutowo-remisyjnej)) uzasadniający zmianę bądź zakończenie leczenia, przyjmuje się przejście w postać wtórnie postępującą SM albo wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:

1) liczba i ciężkość rzutów:

a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami

lub

b) 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia;

2) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu

neurologicznego o co najmniej: a) 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, b) 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0; 3) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. Za brak skuteczności leczenia okrelizumabem i.v. (w przypadku postaci pierwotnie postępującej) przyjmuje się wystąpienie jednego z poniższych: 1) pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 pkt w ciągu 12 miesięcy; 2) EDSS powyżej 8,0. W przypadku leczenia postaci wtórnie postępującej (SPMS) za brak skuteczności leczenia siponimodem lub interferonem beta-1b przyjmuje się jedno z poniższych: 1) pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 pkt. w ciągu 12 miesięcy; 2) EDSS powyżej 8,0. 5. Kryteria kontynuacji leczenia w programie Terapia może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 3 i kryteriów braku skuteczności wskazanych w pkt. 4. Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągana jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia. Po ukończeniu 18 roku życia nie ma konieczności ponownej		
--	--	--

kwalfikacji pacjenta do programu, po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych. Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody dyrektora wojewódzkiego oddziału NFZ.		
---	--	--