

Załącznik B.46.

## LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem w ramach programu:</b></p> <p>Do leczenia substancją czynną fingolimod kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1.1. Wiek od 18 roku życia;</p> <p>1.2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozlanego (RRMS) - oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście, w którym w okresie kwalifikacji w obrazie T-2 zależnym stwierdzono obecność co najmniej 9 zmian lub obecność co najmniej 1 zmiany po wzmocnieniu gadolinem;</p> <p>1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);</p>	<p><b>1. Fingolimod</b></p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach programu: chlorowodorek fingolimodu Postać farmaceutyczna, dawka: kapsułka twarda 0.5 mg.</p> <p>Zalecane dawkowanie fingolimodu to 0.5 mg doustnie raz na dobę.</p> <p><b>2. Natalizumab</b></p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach programu: natalizumab</p> <p>Postać farmaceutyczna, dawka: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 300 mg natalizumabu.</p> <p>Zalecane dawkowanie natalizumabu to 300 mg dożylnie, we wlewie kroplowym 100 ml 0,9% NaCl co 4 tygodnie.</p> <p>Przerywając podawanie natalizumabu przed zastosowaniem alternatywnego leczenia należy uwzględnić, że natalizumab utrzymuje się we krwi i</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia fingolimodem:</b></p> <p>1.1. Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcję wątroby;</p> <p>1.2. Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>1.3. Rezonans magnetyczny z kontrastem; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 30 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>1.4. Konsultacja kardiologiczna przed włączeniem leczenia fingolimodem 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;</p> <p>1.5. Konsultacja okulistyczna - u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy lub zapalenia błony naczyniowej oka;</p> <p>1.6. 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 fingolimodem;</p> <p>1.7. U kobiet w wieku reprodukcyjnym – test ciąży, który musi być negatywny przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem;</p> <p>1.8. Konsultacja dermatologiczna w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Ponadto pacjenci włączeni do leczenia fingolimodem powinni obowiązkowo zapoznać się z materiałami edukacyjnymi dostarczonymi przez producenta leku w ramach tzw. „planu</p>

<p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</li><li>więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</li></ol> <p><b>2. Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania fingolimodu:</b></p> <p>Przeciwwskazaniem do leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym:<ol style="list-style-type: none"><li>pacjenci z rozpoznaniem zespołem niedoboru odporności,</li><li>osoby przyjmujące aktualnie leki immunosupresyjne,</li><li>pacjenci ze zmniejszoną odpornością powstałą w wyniku wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego;</li></ol></li><li>Ciężkie aktywne zakażenia oraz aktywne przewlekłe zakażenia w szczególności zapalenie wątroby, gruźlica;</li><li>Rozpoznane czynne choroby nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry;</li><li>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh);</li><li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li><li>Pacjenci z chorobą niedokrwinną serca, chorobą węzła zatokowego, wywiadem w kierunku zawału serca oraz leczeni lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III;</li><li>Pacjenci, którzy nie przebyli ospy wietrznej lub nie zostali przeciw niej zaszczepieni i nie występują u nich przeciwciała przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (Varicella-Zoster virus, VZV);</li><li>Pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby.</li></ol> <p><b>3. Przeciwwskazania względne do stosowania:</b></p> <p>Nie zaleca się stosowania fingolimodu:</p>	<p>jego działania farmakodynamiczne trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki.</p>	<p>zarządzania ryzykiem” i potwierdzić ten fakt pisemnie w dokumentacji medycznej.</p> <p><b>2. Inicjacja leczenia:</b></p> <p>2.1. Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej, gdzie istnieje możliwość ciągłego monitorowania zapisu EKG, oraz pilnej hospitalizacji w razie konieczności leczenia zaburzeń rytmu lub w razie konieczności leczenia zaburzeń przewodzenia. Wszyscy pacjenci w dniu inicjacji leczenia muszą być poddani 6-godzinnej ciągłej obserwacji w kierunku potencjalnie mogących wystąpić zaburzeń rytmu lub przewodzenia;</p> <p>2.2. W toku opisanej inicjacji wykonuje się badania:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>Badanie EKG z 12 odprowadzeniami oraz pomiar ciśnienia tętniczego bezpośrednio przez podaniem leku oraz po 6 godzinach od momentu podania leku;</li><li>Ciągłe monitorowanie EKG w czasie rzeczywistym (z użyciem kardiomonitora) w trakcie 6-godzinnej obserwacji po pierwszej dawce leku;</li><li>Pomiary ciśnienia tętniczego krwi i tętna co godzinę do zakończenia obserwacji, których wyniki muszą być odnotowane w dokumentacji pacjenta;</li><li>W razie wystąpienia zaburzeń rytmu lub przewodzenia konieczne może być wykonanie dodatkowego badania EKG oraz przedłużenie monitorowania EKG do dnia następnego lub włączenie leczenia farmakologicznego;</li><li>W przypadku pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka zdefiniowanymi w przeciwwskazaniach względnych obowiązkowa jest obserwacja do następnego dnia po włączeniu leczenia fingolimodem. U takich pacjentów konieczne jest przeprowadzenie konsultacji kardiologicznej przed planowanym włączeniem leczenia, a w przypadku pacjentów leczonych lekami zwalniającymi akcję serca zaleca się o ile jest to możliwe zmianę leczenia na takie, które nie powoduje zwolnienia akcji serca.</li></ol>
--	---	---

<p>1) U pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium z niżej wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) blok drugiego stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia;</li><li>b) blok zatokowo-predsionkowy;</li><li>c) istotne wydłużenie QT (QTc&gt;470 milisekund u kobiet lub&gt;450 milisekund u mężczyzn);</li><li>d) wywiad w kierunku objawowej bradykardii lub nawracających omdleń;</li><li>e) choroba naczyń mózgowych;</li><li>f) wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności krążenia;</li><li>g) wywiad w kierunku zatrzymania krążenia;</li><li>h) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</li><li>i) ciężki zespół bezdechu sennego;</li><li>j) obrzęk płamki żółtej.</li></ul> <p>Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy oraz zapalenia błony naczyniowej oka.</p> <p>2) U pacjentów przyjmujących następujące leki przeciwarytmiczne lub zwalniające rytm serca:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) leki beta-adrenolityczne;</li><li>b) antagoniści kanału wapniowego zwalniający akcję serca (np. werapamil, diltiazem lub iwabradyna);</li><li>c) inne substancje mogące zwalniać akcję serca (np. digoksyna, antagoniści cholinoesterazy lub pilokarpina).</li></ul> <p><b>4. Kryteria wyłączenia:</b></p> <p>Kryterium wyłączenia z leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>1) Rezygnacja pacjenta</li><li>2) Cięża;</li><li>3) Spełnienie kryteriów nieskuteczności leczenia zawartych w pkt 5;</li><li>4) Utrzymujący się, spadek liczby limfocytów poniżej <math>0.2 \times 10^9/l</math>;</li></ul>		<p>Identyczną procedurę monitorowania należy przeprowadzić również u pacjentów, u których doszło do przerwy w podawaniu fingolimodu trwającej dłużej niż 14 dni;</p> <p>6) W przypadku wystąpienia istotnego wpływu na układ krążenia, obserwację pacjenta należy przedłużyć do czasu jego ustąpienia, nie krócej jednak niż do następnego dnia. Kryteria przedłużenia obserwacji obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) wystąpienie w dowolnym momencie podczas 6-godzinnego okresu monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki fingolimodu bloku serca III stopnia,</li><li>b) obecność poniższych objawów w momencie zakończenia 6-godzinnej obserwacji:<ul style="list-style-type: none"><li>- akcja serca poniżej 45 uderzeń na minutę,</li><li>- wydłużenie odstępu QT &gt;500 milisekund,</li><li>- utrzymujący się nowo rozpoznany blok serca II stopnia typu Mobitz I lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia.</li></ul></li></ul> <p>U takich pacjentów konieczna jest konsultacja kardiologiczna (bądź internistyczna) celem oceny bezpieczeństwa dalszego leczenia fingolimodem. W razie wątpliwości należy rozważyć zmianę terapii.</p> <p><b>3. Monitorowanie leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1) 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;</li><li>2) Rezonans magnetyczny z kontrastem – po każdym 12 miesiącach leczenia;</li><li>3) 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;</li><li>4) Konsultacja okulistyczna jest konieczna również w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia w trakcie leczenia fingolimodem;</li></ul>
---	--	---

- 5) Utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej pięciokrotności górnej granicy normy lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy;
- 6) Wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu;
- 7) Przejście w postać wtórnie postępującą.

#### 5. Określenie czasu leczenia w programie:

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii.

U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię fingolimodem można przedłużać o kolejne 12 miesięcy. Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza, nie może jednak przekraczać 60 miesięcy.

W przypadku wystąpienia, w początkowym okresie leczenia, objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, dopuszcza się w ramach programu zamianę na lek o innym mechanizmie działania.

Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia. Za brak skuteczności leczenia fingolimodem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:

- 1) Przejście w postać wtórnie postępującą lub
- 2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:
  - a) liczba i ciężkość rzutów:
    - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
    - 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego),

- 5) Okresowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące;
- 6) Konsultacja dermatologiczna po każdym 12 miesiącach leczenia.

#### 4. Badania przy kwalifikacji do leczenia natalizumabem:

- 4.1. Morfologia krwi z rozmazem;
  - 4.2. Badania biochemiczne krwi, w tym oceniające funkcję nerek i wątroby;
  - 4.3. Badanie ogólne moczu;
  - 4.4. Test ciążowy w moczu;
  - 4.5. Rezonans magnetyczny bez i po podaniu kontrastu w okresie nie dłuższym niż 30 dni do podania leku, wg ustalonej metodologii (natężenie pola skanera  $\geq 1,0$  T, grubość przekroju  $\leq 5$  mm, bez przerw, sekwencje: FLAIR, TSE PD/T2, SE T1);
  - 4.6. Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;
  - 4.7. Wykonanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w celu kwalifikacji do leczenia i stratyfikacji ryzyka PML.
- Ponadto w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem lekarze przepisujący produkt leczniczy zawierający natalizumab otrzymują pakiet dla lekarza zawierający:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz Ulotkę dla Pacjenta,
- Informację dla lekarza o produkcie leczniczym zawierającym natalizumab,
- Kartę Ostrzegawczą Pacjenta,
- formularz wdrożenia i kontynuacji leczenia,
- pacjenci włączeni do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza rozpoczęcia terapii. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej.

#### 5. Monitorowanie leczenia:

b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:

- 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,
- 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;

c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:

- więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

#### **6. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy:**

Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, jeżeli zostaną spełnione 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:

- 1) liczba i ciężkość rzutów:
  - brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 0.5 pkt lub o 1 pkt w zakresie jednego do trzech układów funkcjonalnych) lub
  - 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
- 2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;
- 3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (nie więcej niż jedna nowa zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2).

#### **7. Kryteria kwalifikacji do leczenia natalizumabem w ramach programu:**

Do leczenia substancją czynną natalizumab kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:

- 7.1. Wiek od 18 roku życia;
- 7.2. Rozpoznanie postaci rzutowej (nawracająco-ustępującej) stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych

- 1) badanie podmiotowe i przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem stanu psychicznego i funkcji poznawczych, przed każdym podaniem leku oraz w sytuacji pojawienia się nowych objawów;
- 2) badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby;
- 3) badanie ogólne moczu co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6 miesięcy lub w razie wskazań medycznych;
- 4) MRI bez i po podaniu kontrastu po każdym 12-tu miesiącach leczenia;
- 5) w przypadku podejrzenia PML badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu;
- 6) Powtarzanie testu u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anty- JCV co 6 miesięcy.

#### **6. Specjalne środki ostrożności:**

- 1) Stosowanie natalizumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC. Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych lub psychiczne).
- 2) Pacjentów należy uprzedzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności pacjent nie jest świadomy.
- 3) Jeśli u pacjenta rozwinie się PML, podawanie natalizumabu trzeba przerwać na stałe.
- 4) W celu oszacowania ryzyka przed lub w trakcie leczenia natalizumabem, badanie na obecność przeciwciał anty-JCV może dostarczyć wspierających informacji.

<p>McDonalda (2010) i spełnianie kryteriów określonych w pkt. 7.3. i 7.7. albo pkt.7.4. i 7.7.;</p> <p>7.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak skuteczności terapii interferonem beta lub octanem glatirameru po minimum 12-tu miesiącach terapii, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) liczba i ciężkość rzutów:<ol style="list-style-type: none"><li>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</li><li>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach wymagający leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego)</li></ol></li><li>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach gdy stwierdza się jedno z poniższych:<ol style="list-style-type: none"><li>a) więcej niż jedna nowa zmiana GD(+)</li><li>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);</li></ol></li></ol> <p>7.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>a) liczba i ciężkość rzutów:<ul style="list-style-type: none"><li>- co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)</li><li>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego<ul style="list-style-type: none"><li>- więcej niż jedna nowa zmiana GD(+)</li><li>- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);</li></ul></li></ul></li></ol> <p>7.5. Zapoznanie się przez pacjenta z ustną i pisemną informacją dotyczącą programu. Podpisanie formularza świadomej zgody przez pacjenta i lekarza prowadzącego. Jeden komplet dokumentów pozostaje w Ośrodku, drugi zostaje przekazany pacjentowi;</p>		<p>Przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem wymagane jest niedawne badanie MRI, jako obraz odniesienia, a następnie powtarzanie tego badania co roku w celu aktualizacji obrazu odniesienia. Należy regularnie monitorować pacjentów.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>5) Po 2 latach należy ponownie poinformować pacjenta o zagrożeniach związanych z leczeniem natalizumabem. Pacjenci włączeni do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza kontynuacji leczenia. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML. Lekarz powinien ocenić pacjenta i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozsianego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne.</li><li>6) Po wykluczeniu przez lekarza PML (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie natalizumabem.</li></ol> <p><b>7. Monitorowanie programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li><li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej</li></ol>
--	--	--

<p>7.6. Przekazanie i potwierdzenie otrzymania karty pacjenta; 7.7. Brak stwierdzonej obecności przeciwciał anti-JCV.</p> <p><b>8. Przeciwwskazania do stosowania natalizumabu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Wiek poniżej 18 roku życia;</li><li>2) Ciąża i karmienie piersią;</li><li>3) Postać wtórnie postępująca i pierwotnie postępująca SM;</li><li>4) Skojarzenie z interferonem beta, octanem glatirameru;</li><li>5) Zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym pacjenci z upośledzoną odpornością (obecnie leczeni lekami immunosupresyjnymi lub z upośledzoną odpornością z powodu wcześniej stosowanej terapii, np. mitoksantronem lub cyklofosfamidem). W przypadku braku zaburzeń odporności dopuszczalne jest leczenie po upływie 6-ciu miesięcy od podania ostatniej dawki leku immunosupresyjnego;</li><li>6) Przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego.</li></ol> <p><b>9. Kryteria wyłączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Rezygnacja pacjenta;</li><li>2) Ciąża.</li><li>3) Nieprzestrzeganie zasad leczenia- pominięcie dwóch kolejnych dawek;</li><li>4) Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML);<ol style="list-style-type: none"><li>a) w przypadku podejrzenia PML wstrzymanie podawania leku do czasu jego wykluczenia,</li><li>b) w przypadku potwierdzenia PML trwale odstawienie leku.</li></ol></li><li>5) Brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku);</li><li>6) Reakcje nadwrażliwości przy podaniu leku;</li><li>7) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych związane z leczeniem natalizumabem (powyżej 3 górna granica normy);</li></ol>		<p>przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <ol style="list-style-type: none"><li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li></ol>
---	--	--

- 8) Nowotwory złośliwe;
- 9) Inne zakażenia oportunistyczne.

**10. Określenie czasu leczenia w programie:**

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii.

U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię natalizumabem można przedłużać o kolejne 12 miesięcy. Z uwagi na podwyższone ryzyko PML, lekarz specjalista i pacjent powinni ponownie po 2 latach indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem. Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza, nie może jednak przekraczać 60 miesięcy.

W przypadku wystąpienia, w początkowym okresie leczenia, objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, dopuszcza się w ramach programu, zamianę na lek o innym mechanizmie działania. Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu, nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia.

Za brak skuteczności leczenia natalizumabem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:

- 1) Przejście w postać wtórnie postępującą;
- 2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:
  - a) liczba i ciężkość rzutów:
    - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
    - 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego),
  - b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:



<p>- 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;</p> <p>c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</li><li>- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</li></ul> <p><b>11. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy:</b></p> <p>Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, jeżeli zostaną spełnione 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) liczba i ciężkość rzutów:<ul style="list-style-type: none"><li>- brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 0.5 pkt lub o 1 pkt w zakresie jednego do trzech układów funkcjonalnych) lub</li><li>- 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</li></ul></li><li>2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;</li><li>3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (nie więcej niż jedna nowa zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2).</li></ol>		
--	--	--