

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>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem w ramach programu:</p> <p>Do leczenia substancją czynną fingolimod kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1.1, 1.2 i 1.3 albo 1.1, 1.2 i 1.4:</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), łącznie 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 PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, 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</p> | <p>1. Fingolimod</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>2. Natalizumab</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>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia fingolimodem:</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 60 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 ciążowy, który musi być negatywny przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem;</p> <p>1.8. Konsultacja dermatologiczna w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| <p>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>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</p> <p>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</p> <p>1.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:</p> <p>a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)</p> <p>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego</p> <ul style="list-style-type: none"> - więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian); <p>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria leczenia w programie oraz które na moment ponownego włączania do programu nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p>2. Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania fingolimodu:</p> <p>Przeciwwskazaniem do leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <p>1) Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym:</p> | <p>Przerywając podawanie natalizumabu przed zastosowaniem alternatywnego leczenia należy uwzględnić, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki.</p> | <p>Ponadto pacjenci włączeni do leczenia fingolimodem powinni obowiązkowo zapoznać się z materiałami edukacyjnymi dostarczonymi przez producenta leku w ramach tzw. „planu zarządzania ryzykiem” i potwierdzić ten fakt pisemnie w dokumentacji medycznej.</p> <p>2. Inicjacja leczenia:</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"> 1) Badanie EKG z 12 odprowadzeniami oraz pomiar ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed podaniem leku oraz po 6 godzinach od momentu podania leku; 2) Ciągłe monitorowanie EKG w czasie rzeczywistym (z użyciem kardiomonitora) w trakcie 6-godzinnej obserwacji po pierwszej dawce leku; 3) Pomiary ciśnienia tętniczego krwi i tętna co godzinę do zakończenia obserwacji, których wyniki muszą być odnotowane w dokumentacji pacjenta; 4) 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; 5) W przypadku pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka zdefiniowanymi w przeciwwskazaniach względnych obowiązkowa jest obserwacja do następnego dnia po włączeniu leczenia fingolimodem. U takich pacjentów |
|--|--|--|

| | | |
|---|--|--|
| <p>a) pacjenci z rozpoznaniem zespołem niedoboru odporności,</p> <p>b) osoby przyjmujące aktualnie leki immunosupresyjne,</p> <p>c) pacjenci ze zmniejszoną odpornością powstałą w wyniku wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego;</p> <p>2) Ciężkie aktywne zakażenia oraz aktywne przewlekłe zakażenia w szczególności zapalenie wątroby, gruźlica;</p> <p>3) Rozpoznane czynne choroby nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry;</p> <p>4) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh);</p> <p>5) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>6) Pacjenci z chorobą niedokrwinną serca, chorobą węzła zatokowego, wywiadem w kierunku zawału serca oraz leczeni lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III;</p> <p>7) 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);</p> <p>8) Pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby.</p> <p>3. Przeciwwskazania względne do stosowania:</p> <p>Nie zaleca się stosowania fingolimodu:</p> <p>1) U pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium z niżej wymienionych:</p> <p>a) blok drugiego stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia;</p> <p>b) blok zatokowo-przedsionkowy;</p> <p>c) istotne wydłużenie QT (QTc>470 milisekund u kobiet lub>450 milisekund u mężczyzn);</p> | | <p>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.</p> <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> <p>a) wystąpienie w dowolnym momencie podczas 6-godzinnego okresu monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki fingolimodu bloku serca III stopnia,</p> <p>b) obecność poniższych objawów w momencie zakończenia 6-godzinnej obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none">- akcja serca poniżej 45 uderzeń na minutę,- wydłużenie odstępu QT >500 milisekund,- utrzymujący się nowo rozpoznany blok serca II stopnia typu Mobitz I lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia. <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>3. Monitorowanie leczenia:</p> <p>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;</p> |
|---|--|--|

- d) wywiad w kierunku objawowej bradykardii lub nawracających omdleń;
- e) choroba naczyń mózgowych;
- f) wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności krążenia;
- g) wywiad w kierunku zatrzymania krążenia;
- h) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- i) ciężki zespół bezdechu sennego;
- j) obrzęk płamki żółtej.

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.

- 2) U pacjentów przyjmujących następujące leki przeciwaritmiczne lub zwalniające rytm serca:
 - a) leki beta-adrenolityczne;
 - b) antagoniści kanału wapniowego zwalniający akcję serca (np. werapamil, diltiazem lub iwabradyna);
 - c) inne substancje mogące zwalniać akcję serca (np. digoksyna, antagoniści cholinoesterazy lub pilokarpina).

4. Kryteria wyłączenia:

Kryterium wyłączenia z leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:

- 1) Rezygnacja pacjenta
- 2) Cięża;
- 3) Spełnienie kryteriów nieskuteczności leczenia zawartych w pkt 5;
- 4) Utrzymujący się, spadek liczby limfocytów poniżej $0.2 \times 10^9/l$;
- 5) Utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz

- 2) Rezonans magnetyczny z kontrastem – po każdym 12 miesiącach leczenia;
- 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;
- 4) Konsultacja okulistyczna jest konieczna również w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia w trakcie leczenia fingolimodem;
- 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 60 dni do podania leku, wg ustalonej metodologii (natężenie pola skanera $\geq 1,0$ T, grubość przekroju ≤ 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,

| | | |
|---|--|--|
| <p>wątrobowych powyżej pięciokrotności górnej granicy normy lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy;</p> <p>6) Wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu;</p> <p>7) Przejście w postać wtórnie postępującą.</p> <p>5. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii.</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię fingolimodem można przedłużać o kolejne 12 miesięcy.</p> <p>Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza.</p> <p>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.</p> <p>Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia.</p> <p>Za brak skuteczności leczenia fingolimodem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <p>1) Przejście w postać wtórnie postępującą lub</p> <p>2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:</p> <p>a) liczba i ciężkość rzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 | | <ul style="list-style-type: none"> - Informację dla lekarza o produkcie leczniczym zawierającym natalizumab, - Kartę Ostrzegawczą Pacjenta, - formularz wdrożenia i kontynuacji leczenia, - pacjenci włączenie do programu muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i kopię formularza rozpoczęcia terapii. Potwierdzenie otrzymania kopii formularza i karty ostrzegawczej pacjenta pozostaje w dokumentacji medycznej. <p>5. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 anti- JCV co 6 miesięcy. <p>6. Specjalne środki ostrożności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Stosowanie natalizumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołwanego przez wirusa JC. |
|---|--|--|

| | | |
|---|--|---|
| <p>- 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego),</p> <p>b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0; <p>c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdych 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. <p>6. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy:</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"> 1) liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> - 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). | | <p>Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych lub psychiczne).</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 anti-JCV może dostarczyć wspierających informacji. 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. 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 |
|---|--|---|

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 12 roku życia;

7.2. Rozpoznanie postaci rzutowej (nawracająco-ustępującej) stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010) i spełnianie kryteriów określonych w pkt. 7.3. i 7.7. albo pkt.7.4. i 7.7.;

7.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak skuteczności terapii leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem po minimum 12-tu miesiącach terapii, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:

1) liczba i ciężkość rzutów:

- 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
- b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach wymagający leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego)

2) 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 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);

7.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry :

z wynikiem MRI sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne.

- 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.

7. 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 rejestrze (SMPT) 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 opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

a) liczba i ciężkość rzutów:

- co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)

b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego

- więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub

- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);

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;

7.6. Przekazanie i potwierdzenie otrzymania karty pacjenta;

7.7. Brak stwierdzonej obecności przeciwciał anti-JCV.

Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria leczenia w programie oraz które na moment ponownego włączenia do programu nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.

8. Przeciwwskazania do stosowania natalizumabu:

- 1) Wiek poniżej 12 roku życia;
- 2) Ciąża i karmienie piersią;
- 3) Postać wtórnie postępująca i pierwotnie postępująca SM;
- 4) Skojarzenie z interferonem beta, octanem glatirameru;
- 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;

- 6) Przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego.

9. Kryteria wyłączenia:

- 1) Rezygnacja pacjenta;
- 2) Cięża.
- 3) Nieprzestrzeganie zasad leczenia- pominięcie dwóch kolejnych dawek;
- 4) Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML);
 - a) w przypadku podejrzenia PML wstrzymanie podawania leku do czasu jego wykluczenia,
 - b) w przypadku potwierdzenia PML trwałe odstawienie leku.
- 5) Brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku);
- 6) Reakcje nadwrażliwości przy podaniu leku;
- 7) Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych związane z leczeniem natalizumabem (powyżej 3 górna granica normy);
- 8) Nowotwory złośliwe;
- 9) Inne zakażenia oportunistyczne.

10. Określenie czasu leczenia w programie:

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

| | | |
|--|--|--|
| <p>U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię natalizumabem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy.</p> <p>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.</p> <p>W przypadku wystąpienia, w początkowym okresie leczenia, objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, dopuszcza się w ramach programu, zmianę na lek o innym mechanizmie działania. Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu, nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia.</p> <p>Za brak skuteczności leczenia natalizumabem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Przejście w postać wtórnie postępującą;2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:<ol style="list-style-type: none">a) liczba i ciężkość rzutów:<ul style="list-style-type: none">- 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:<ul style="list-style-type: none">- 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, | | |
|--|--|--|

- 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;
- c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdych 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
 - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

11. 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).