

## LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO LUB PIERWOTNIE POSTĘPUJĄCEJ 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 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 rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego (RRMS) - oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a;</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 style="margin-left: 20px;">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><b>1. Fingolimod</b></p> <p>Zalecane dawkowanie fingolimodu to 0,5 mg doustnie raz na dobę.</p> <p><b>2. Natalizumab</b></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 jego działania farmakodynamiczne trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki.</p> <p><b>3. Okrelizumab</b></p> <p>Początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych; najpierw wlew 300 mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg</p> <p>Kolejne dawki to pojedynczy wlew dożylny dawki 600 mg podawany co 6 miesięcy. Pierwszą kolejną</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 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</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> <p>- więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub</p> <p>- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);</p> <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><b>2. Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania fingolimodu</b></p>	<p>dawkę 600 mg należy podać sześć miesięcy po pierwszym wlewie dawki początkowej. Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania znajdują się w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Konieczna premedykacja zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego</p> <p>Wymagany jest dostęp do środków medycznych niezbędnych do leczenia ciężkich reakcji związanych z wlewem</p> <p><b>4. Kladrybina</b></p> <p>Zalecana dawka całkowita kladrybiny w tabletkach to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. W każdym tygodniu leczenie trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania znajdują się w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>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>Ponadto pacjenci włączeni do leczenia fingolimodem powinni obligatoryjnie 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><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>1) Badanie EKG z 12 odprowadzeniami oraz pomiar ciśnienia tętniczego bezpośrednio przez podaniem leku oraz po 6 godzinach od momentu podania leku;</li> <li>2) Ciągłe monitorowanie EKG w czasie rzeczywistym (z użyciem kardiomonitora) w trakcie 6-godzinnej obserwacji po pierwszej dawce leku;</li> </ol>
---	---	--

Przeciwwskazaniem do leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:

- 1) Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń oportunistycznych, w tym:
  - a) pacjenci z rozpoznaniem zespołem niedoboru odporności,
  - b) osoby przyjmujące aktualnie leki immunosupresyjne,
  - c) pacjenci ze zmniejszoną odpornością powstałą w wyniku wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego;
- 2) Ciężkie aktywne zakażenia oraz aktywne przewlekłe zakażenia w szczególności zapalenie wątroby, gruźlica;
- 3) Rozpoznane czynne choroby nowotworowe, z wyjątkiem pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym skóry;
- 4) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh);
- 5) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 6) Pacjenci z chorobą niedokrwinną serca, chorobą węzła zatokowego, wywiadem w kierunku zawału serca oraz leczeni lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III;
- 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);
- 8) Pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby.

### 3. Przeciwwskazania względne do stosowania

Nie zaleca się stosowania fingolimodu:

- 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 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.  
  
Identyczną procedurę monitorowania należy przeprowadzić również u pacjentów, u których doszło do przerwy w podawaniu fingolimodu trwającej dłużej niż 14 dni;
- 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:
  - a) wystąpienie w dowolnym momencie podczas 6-godzinnego okresu monitorowania pacjenta po podaniu pierwszej dawki fingolimodu bloku serca III stopnia,
  - b) obecność poniższych objawów w momencie zakończenia 6-godzinnej obserwacji:
    - akcja serca poniżej 45 uderzeń na minutę,

<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-przedsionkowy;</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 przeciwaritmiczne 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> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <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> <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> <ol 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> <li>5) Okresowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące;</li> <li>6) Konsultacja dermatologiczna po każdym 12 miesiącach leczenia.</li> </ol> <p><b>4. Badania przy kwalifikacji do leczenia natalizumabem:</b></p> <p>4.1. Morfologia krwi z rozmazem;</p>
---	--	--

- c) inne substancje mogące zwalniać akcję serca (np. digoksyna, antagoniści cholinesterazy 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 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 pełnych 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.

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  $\leq 5$  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

<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"> <li>- 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</li> <li>- 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego),</li> </ul> <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"> <li>- 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,</li> <li>- 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;</li> </ul>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie podmiotowe i przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem stanu psychicznego i funkcji poznawczych, przed każdym podaniem leku oraz w sytuacji pojawienia się nowych objawów;</li> <li>2) badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby;</li> <li>3) badanie ogólne moczu co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku, a następnie co 6 miesięcy lub w razie wskazań medycznych;</li> <li>4) MRI bez i po podaniu kontrastu po każdym 12-tu miesiącach leczenia;</li> </ol> <p>W przypadku pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie produktem TYSABRI od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne),</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni produktem TYSABRI od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.</li> </ul> <p>Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku <math>\leq 0,9</math> i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych produktem TYSABRI przez dłużej niż 2 lata</p>
---	--	--

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 12 roku życia;

- 5) W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu;
- 6) Powtarzanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV z określeniem miana poziomu przeciwciał, u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anti- JCV co 6 miesięcy.
- 7) U pacjentów zgłaszających objawy takie jak: zmniejszona ostrość widzenia, zaczerwienienie i ból oka należy skierować na badanie siatkówki w kierunku ARN. W przypadku klinicznego potwierdzenia ARN należy rozważyć zakończenie leczenia natalizumabem

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

- 1) Stosowanie natalizumabu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML lub JCV GCN – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC.  
Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których pacjent może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych lub psychiczne lub zespół mózdkowy).  
Pacjenci z wyższym ryzykiem wystąpienia PML to:
  - pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie produktem TYSABRI od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne);
  - pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni produktem TYSABRI od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych.
- 2) Pacjentom, ich partnerom/partnerkom oraz opiekunom należy również przekazać informacje na temat wczesnych

<p>7.2. Rozpoznanie postaci rzutowej (nawracająco-ustępującej) stwardnienia rozsianego – oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda i spełnianie kryteriów określonych w pkt. 7.3. albo pkt.7.4.;</p> <p>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:</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 czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach wymagający leczenia sterydami (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 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);</p> <p>7.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:</p> <p>a) liczba i ciężkość rzutów:</p>		<p>podmiotowych objawów PML a także uprzedzić ich, że objawy mogą wystąpić podczas leczenia produktem TYSABRI, a także w okresie około 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki produktu TYSABRI</p> <p>3) Jeśli u pacjenta rozwinie się PML lub JCV GCN, podawanie natalizumabu trzeba przerwać na stałe</p> <p>W celu oszacowania ryzyka przed lub w trakcie leczenia natalizumabem, badanie na obecność przeciwciał anti-JCV może dostarczyć wspierających informacji, niemniej jednak, u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania</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 Należy szczególnie monitorować pacjentów z grup podwyższonego ryzyka wystąpienia PML.</p> <p>4) 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.</p> <p>W przypadku podejrzenia PML lub JCV GCN należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML lub JCV GCN. 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</p>
--	--	---



- 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;

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**

U pacjentów spełniających co najmniej jedno kryterium z poniżej wymienionych:

- 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;

na możliwe rozpoznanie PML lub JCV GCN. 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.

- 5) Po wykluczeniu przez lekarza PML lub JCV GCN (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie natalizumabem.

#### **7. Badania przy kwalifikacji do leczenia okrelizumabem**

- 1) Badania biochemiczne w tym oceniające:
  - a. funkcje nerek,
  - b. funkcje wątroby,
- 2) badanie ogólne moczu;
- 3) morfologia krwi z rozmazem (dodatkowo stężenie immunoglobulin G i M w surowicy, jeśli zasadne);
- 4) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku – w postaci rzutowo-remisyjnej;
- 5) 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 miesięcy od jego wykonania to badanie powtarza się tuż

<p>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;</p> <p>6) Przeciwwskazania do wykonania rezonansu magnetycznego.</p> <p><b>9. Kryteria wyłączenia</b></p> <p>Kryterium wyłączenia z leczenia natalizumabem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów</p> <p>1) Rezygnacja pacjenta;</p> <p>2) Ciąża.</p> <p>3) Nieprzestrzeganie zasad leczenia- pominięcie dwóch kolejnych dawek;</p> <p>4) Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML);</p> <p style="padding-left: 40px;">a) w przypadku podejrzenia PML wstrzymanie podawania leku do czasu jego wykluczenia,</p> <p style="padding-left: 40px;">b) w przypadku potwierdzenia PML trwałe odstawienie leku.</p> <p>5) Brak stabilizacji lub postęp choroby pomimo leczenia (dwa rzuty wymagające sterydoterapii lub pogorszenie o 2 punkty w EDSS w ciągu roku);</p> <p>6) Reakcje nadwrażliwości przy podaniu leku;</p>		<p>przed zastosowaniem pierwszej dawki leku – w postaci pierwotnie postępującej;</p> <p>6) test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym;</p> <p>7) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;</p> <p>8) Badania przesiewowe w kierunku ryzyka reaktywacji HBV: anty-HBcAg i HBsAg w razie potrzeby konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych</p> <p>9) Standardowe badania przesiewowe w kierunku raka piersi zgodnie z lokalnymi wytycznymi</p> <p>10) RTG płuc, a w razie potrzeby konsultacja specjalisty chorób płuc</p> <p><b>8. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>a) Postać rzutowo-remisyjna</p> <p>1) Ocena stanu neurologicznego co 3 miesiące</p> <p>2) MRI (jeśli zasadne, po podaniu kontrastu) po każdym 12-tu miesiącach leczenia. Decyzję o podaniu kontrastu podejmuje specjalista neurolog.</p> <p>3) badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby, anty-HBcAg, badanie ogólne moczu, test ciążowy przed każdym podaniem leku</p> <p>b) Postać pierwotnie postępująca</p> <p>1) Ocena stanu neurologicznego co 3 miesiące</p> <p>2) Badania laboratoryjne, w tym: morfologia krwi z rozmazem, badania funkcji nerek, wątroby, anty-HBcAg, badanie ogólne moczu, test ciążowy przed każdym podaniem leku</p>
--	--	---

- 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 pełnych 12 miesiącach terapii.

U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię natalizumabem można przedłużyć 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.

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:

#### 9. Badania przy kwalifikacji do leczenia kladrybiną w tabletkach

- 1) morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów przed rozpoczęciem stosowania leku;
- 2) rezonans magnetyczny z kontrastem; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
- 3) test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym;
- 4) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;
- 5) badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC;
- 6) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy;
- 7) oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV); zaleca się szczepienie pacjentów bez obecności przeciwciał VZV 4-6 tyg. przed włączeniem leczenia kladrybiną w tabletkach.

#### 10. Monitorowanie leczenia kladrybiną w tabletkach

- 1) 2 miesiące i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w każdym roku leczenia
  - a) morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów przed rozpoczęciem stosowania leku

Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup>, należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości do wartości co najmniej 800 komórek/mm<sup>3</sup>.

- 2) przed kolejnym kursem leku:

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:

- 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.

#### **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

- a) morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów przed rozpoczęciem stosowania leku;
- b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy;
- c) u kobiet w wieku rozrodczym – test ciążowy;
- d) badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC;
- e) ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS.

3) W kolejnych latach:

- a) 1 wizyta kontrolna na rok z oceną stanu klinicznego;
- b) zalecane MRI raz na rok.

#### **11. 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.

- 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).

#### **12. Kryteria kwalifikacji do leczenia okrelizumabem w ramach programu**

Do leczenia substancją czynną okrelizumab kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria 1.1.,1.2.,1.3.,1.4 albo 2.1.,2.2.,2.3.,2.4., 2.5.,2.6.

a) Postać rzutowo-remisyjna:

1.1. Wiek od 18 roku życia;

1.2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2017), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu i spełnianie kryteriów określonych w pkt. 1.3.;

1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak skuteczności terapii leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teriflunomidu 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;

1.4. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji;

b) Postać pierwotnie postępująca:

2.1. wiek od 18 roku życia;

2.2. rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda

2.3. EDSS od 3 do 6,5

2.4. 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  $>5,0$ .

<p>2.5. Potwierdzona aktywność zapalna w MRI :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub</li><li>• przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2</li></ul> <p>w stosunku do poprzednio wykonanego badania MRI.</p> <p>2.6. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie okrelizumabem przed dniem 1 listopada 2019 r. i spełniają łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leczenie zostało włączone zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego i powyższe znajduje odzwierciedlenie w dokumentacji medycznej pacjenta</li><li>• Nie podlegają kryteriom uniemożliwiającym włączenie do programu;</li></ul> <p>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p> <p><b>13. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</b></p> <p>Przeciwwskazaniem do stosowania okrelizumabu jest:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) nadwrażliwość na okrelizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li><li>2) Trwające aktualnie, czynne zakażenie;</li><li>3) Ciężkie obniżenie odporności;</li><li>4) Rozpoznany , czynny nowotwór złośliwy;</li></ol>		
--	--	--

5) inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### **14. Kryteria wyłączenia**

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

- 1) nietolerancja okrelizumabu,
- 2) czynne zakażenie do momentu jego ustąpienia,
- 3) stan ciężkiego osłabienia odporności,
- 4) nowotwór złośliwy ,
- 5) ciąża, chyba, że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu,
- 6) brak skuteczności leczenia,
- 7) przejście w postać wtórnie postępującą.

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

a) Postać rzutowo-remisyjna

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnych 12 miesiącach terapii. Za brak skuteczności leczenia okrelizumabem uzasadniający zmianę lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji:

- 1) 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 tj. powyżej 2 pkt.),

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

- a. co najmniej jedna nowa zmiana Gd (+),
- b. co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

b) Postać pierwotnie-postępująca

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnych 12 miesiącach terapii. Za brak skuteczności leczenia okreliżumabem uzasadniający zmianę lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednego z poniższych:

- 1) wystąpienie nieskuteczność leczenia definiowana jako pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 pkt w ciągu 12 miesięcy lub
- 2) EDSS powyżej 8;

#### **16. Kryteria kwalifikacji do leczenia kladrybiną w tabletkach w ramach programu**

Do leczenia substancją czynną kladrybina w tabletkach kwalifikowani są pacjenci spełniający następujące kryteria:

1.1. Wiek od 18 roku życia;

1.2. Rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) – oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda i spełnianie kryteriów określonych w pkt. 1.3. lub 1.4 oraz 1.5.

1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na leczenie interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub

octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, 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 zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub

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

2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:

a) więcej niż 1 nowa zmiana T1 Gd(+)

b) więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2

1.4. Pacjenci z szybko rozwijająca się, ciężka postacią choroby rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:

1) liczba i ciężkość rzutów:

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

2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:

c) więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub

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

1.5. Liczba limfocytów musi:

a) być prawidłowa przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w roku 1,

b) wynosić co najmniej 800 komórek/mm<sup>3</sup> przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w roku 2.

W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać kladrybiny w tabletkach.

Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii są kwalifikowani również pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni kladrybiną w ramach innego sposobu finansowania terapii przed dniem 1 listopada 2019 r., o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniają kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.

#### **17. Przeciwwskazania do stosowania kladrybiny w tabletkach**

- 1) ciąża i karmienie piersią;
- 2) nadwrażliwość na kladrybinę lub substancje pomocnicze;
- 3) zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- 4) przewlekłe zakażenie w fazie aktywnej (gruźlica, zapalenie wątroby);
- 5) obecne leczenie lekami immunosupresyjnymi lub mielosupresyjnymi;
- 6) aktywna złośliwa choroba nowotworowa;
- 7) umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min);

8) inne - zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

#### **18. Kryteria wyłączenia**

- 1) nadwrażliwość na kladrybinę lub substancje pomocnicze;
- 2) rezygnacja pacjenta;
- 3) jeśli odnowa limfocytów przed podaniem cyklu leczenia w roku 2 trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać kladrybiny w tabletkach;
- 4) ciąża i karmienie piersią;
- 5) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 6) przejście w postać wtórnie postępującą;

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

Leczenie kladrybiną w tabletkach prowadzone jest w dwóch cyklach, podawanych na początku dwóch kolejnych lat: każdy kwalifikujący się pacjent otrzymuje 2 cykle leczenia kladrybiną w tabletkach – pierwszy cykl w pierwszym roku i drugi cykl w drugim roku leczenia. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4.

W razie potrzeby można opóźnić cykl leczenia w roku 2. o okres do 6 miesięcy, aby umożliwić odnowę limfocytów. Jeśli

<p>taka odnowa trwa dłużej niż 6 miesięcy, pacjent nie powinien już otrzymywać kladrybiny w tabletkach.</p>		
---	--	--