

## 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</b></p> <p>Do leczenia fingolimodem lub natalizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,4,7 albo 1,2,3,5,7.</p> <p>Do leczenia alemtuzumabem kwalifikowani są pacjenci, wcześniej nieleczeni alemtuzumabem, spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,4,7,9 albo 1,2,3,5,7,9.</p> <p>Do leczenia okrelizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,4,7 albo 1,2,6,7.</p> <p>Do leczenia kladrybiną w tabletkach kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach 1,2,3,4,7,8 albo 1,2,3,5,7,8.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wiek od 12 roku życia (natalizumab lub fingolimod) albo wiek od 18 roku życia (alemtuzumab, lub okrelizumab, lub kladrybina w tabletkach);</li> <li>2) Brak przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</li> <li>3) Rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie</b></p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Dla postaci rzutowo-remisyjnej: rezonans magnetyczny z kontrastem; Rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 90 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku. W uzasadnionych przypadkach lekarz prowadzący może uznać za badanie wyjściowe badanie rezonansu magnetycznego wykonane w okresie ostatnich 180 dni przed rozpoczęciem leczenia.</li> <li>2) Dla postaci pierwotnie postępującej (dotyczy okrelizumabu): 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 przed zastosowaniem pierwszej dawki leku.</li> <li>3) Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;</li> <li>4) Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcje wątroby i nerek oraz w przypadku alemtuzumabu tarczycy;</li> </ol>

<p>magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;</p> <p>4) Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, cykl leczenia interferonem beta lub peginterferonem beta-1a, lub octanem glatirameru, lub fumaranem dimetylu, lub teryflunomidem definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków (pkt a oraz pkt b):</p> <p>a) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>i. 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami w czasie minimum rocznego cyklu leczenia, lub</p> <p>ii. 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia;</p> <p>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>i. więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</p> <p>ii. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;</p> <p>5) Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry (pkt. a oraz pkt b):</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>i. więcej niż jedna nowa zmiana GD (+) lub</p> <p>ii. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);</p> <p>6) Rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda oraz spełnienie wszystkich poniższych warunków (pkt a, pkt b oraz pkt c):</p> <p>a) wynik w skali EDSS od 3 do 6,5;</p>		<p>5) Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>6) Badanie ogólne moczu, a w przypadku alemtuzumabu - badanie moczu z mikroskopową oceną osadu;</p> <p>7) Badanie EKG - dotyczy alemtuzumabu;</p> <p>8) Częstość tętna i wartość ciśnienia tętniczego krwi - dotyczy alemtuzumabu;</p> <p>9) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>10) Konsultacja kardiologiczna u pacjentów otrzymujących leki mogące zwalniać akcję serca (betablokery, werapamil, digoksyna, leki cholinolityczne, pilokarpina itp.) oraz u pacjentów z wywiadem w kierunku zaburzeń rytmu i przewodzenia, niewydolności serca, omdleń kardiogennych, lub innej znaczącej choroby serca - dotyczy fingolimodu;</p> <p>11) Konsultacja okulistyczna - u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy lub zapalenia błony naczyniowej oka - dotyczy fingolimodu;</p> <p>12) Oznaczenie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV). W razie braku przeciwciał przeciw VZV konieczne jest przeprowadzenie szczepienia przeciw VZV miesiąc przed włączeniem leczenia - dotyczy fingolimodu lub kladrybiny w tabletkach;</p> <p>13) Konsultacja dermatologiczna w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia - dotyczy fingolimodu;</p> <p>14) Wykonanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w celu kwalifikacji do leczenia i stratyfikacji ryzyka PML - dotyczy natalizumabu;</p> <p>15) Badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC - dotyczy alemtuzumabu lub kladrybiny w tabletkach;</p> <p>16) Badania przesiewowe w kierunku HBV (antyHBc Total i HbsAg) oraz w razie potrzeby konsultacja specjalisty ds. chorób</p>
--	--	--

<p>b) czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji <math>\leq 5,0</math> lub</li> <li>ii. mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji <math>&gt;5,0</math>;</li> </ul> <p>c) potwierdzona aktywność zapalna w MRI (w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub</li> <li>ii. przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2;</li> </ul> <p>7) Stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego stosowanego leku;</p> <p>8) Liczba limfocytów musi być prawidłowa przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w pierwszym roku terapii oraz wynosić co najmniej 800 komórek/mm<sup>3</sup> przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w drugim roku terapii. 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.</p> <p>9) Brak przeciwwskazań do leczenia takich jak: ciężkie aktywne zakażenia (aż do całkowitego ich ustąpienia), zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przebyte rozwarstwienie tętnicy szyjnej i/lub kręgowej, przebyty udar mózgu, przebyta dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, koagulopatia, leczenie przeciwpłytkowe lub leczenie przeciwwakrzepowe, współistniejące choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane.</p> <p>Ponadto do programu kwalifikuje się:</p>		<p>zakaźnych - dotyczy okrelizumabu;</p> <p>17) Konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych lub specjalisty chorób płuc - dotyczy alemtuzumabu;</p> <p>18) RTG płuc, a w razie potrzeby konsultacja specjalisty chorób płuc - dotyczy okrelizumabu;</p> <p>19) Standardowe badania przesiewowe w kierunku raka piersi zgodnie z lokalnymi wytycznymi - dotyczy okrelizumabu.</p> <p>Ponadto pacjenci włączeni do leczenia powinni obligatoryjnie zapoznać się z materiałami edukacyjnymi w ramach tzw. „planu zarządzania ryzykiem” i potwierdzić ten fakt pisemnie w dokumentacji medycznej.</p> <p><b>2. Inicjacja leczenia</b></p> <p>1) Fingolimod</p> <p>Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Przy rozpoczynaniu leczenia, jak również po jego okresowym przerwaniu należy zastosować sposób monitorowania pacjenta wskazany w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>2) Natalizumab</p> <p>Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Sposób monitorowania pacjenta należy zastosować według Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>3) Alemtuzumab</p> <p>Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach hospitalizacji. Należy zastosować premedykację i sposób monitorowania pacjenta według Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p>
--	--	---

10) 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;

11) Pacjentów uprzednio leczonych natalizumabem, lub fingolimodem, lub alemtuzumabem, lub okrelizumabem, lub kladrybiną w tabletkach w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji oraz nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.

## **2. Kryteria zamiany leków w programie**

W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, lub w przypadku nieskuteczności leczenia dopuszcza się w ramach programu zamianę na lek o innym mechanizmie działania. Dokonując zmiany leku należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.

## **3. Kryteria wyłączenia z programu**

Kryterium wyłączenia z programu leczenia fingolimodem lub natalizumabem, lub alemtuzumabem, lub okrelizumabem, lub kladrybiną w tabletkach jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów.

- 1) Przejście w postać wtórnie postępującą;
- 2) Rezygnacja pacjenta lub nieprzestrzeganie zasad leczenia;
- 3) Pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych;
- 4) W przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej

## **4) Okrelizumab**

Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Należy zastosować premedykację i sposób monitorowania pacjenta wskazany w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## **5) Kladrybina w tabletkach**

Inicjacja leczenia może być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź poradni przyszpitalnej. Należy zastosować sposób monitorowania pacjenta według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

## **3. Monitorowanie leczenia**

Monitorując leczenie fingolimodem, lub natalizumabem lub alemtuzumabem, lub okrelizumabem, lub kladrybiną w tabletkach należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.

### **3.1. Monitorowanie leczenia fingolimodem**

- 1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS, co 3 miesiące;
- 2) Badanie morfologii krwi oraz poziomu transaminaz wątrobowych i bilirubiny w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych;
- 3) Okresowa kontrola ciśnienia tętniczego krwi, nie rzadziej niż raz na 3 miesiące;
- 4) Badanie ogólne moczu w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;
- 5) Test ciążowy w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;
- 6) Konsultacja okulistyczna 3-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia w celu wykluczenia obrzęku plamki, a następnie zależnie od opinii

leukoencefalopatii (PML) postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi określonego produktu leczniczego opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz:

- a) w przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie leku do czasu jego wykluczenia,
- b) w przypadku potwierdzenia PML należy trwale odstawić lek.

#### 4. 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 lub natalizumabem, lub okrelizumabem można przedłużać o kolejne 12 miesięcy. Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza.

Z uwagi na podwyższone ryzyko PML specjalista neurolog i pacjent powinni ponownie po 2 latach terapii indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem.

Maksymalny czas leczenia alemtuzumabem w ramach programu obejmuje podanie 2 początkowych kursów leczenia z dodatkowymi dwoma kursami leczenia, w razie potrzeby.

Leczenie kladrybiną w tabletkach prowadzone jest w dwóch cyklach, podawanych na początku dwóch kolejnych lat: każdy kwalifikujący się pacjent otrzymuje dwa 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 cykl 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 tabletkach w

okulisty, jednak nie rzadziej niż raz w roku. Konsultacja okulistyczna jest konieczna również w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia w trakcie leczenia fingolimodem;

- 7) Konsultacja dermatologiczna po każdym 12 miesiącach leczenia;
- 8) Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego.

#### 3.2. Monitorowanie leczenia natalizumabem

- 1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS co 3 miesiące;
- 2) Badanie morfologii krwi i poziomu transaminaz wątrobowych w 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej, niż co 6 miesięcy lub zależnie od wskazań klinicznych;
- 3) Badanie moczu z mikroskopową oceną osadu w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;
- 4) Test ciążowy w odstępach czasu ustalonych przez lekarza;
- 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;
- 8) Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego;
- 9) W przypadku terapii natalizumabem u pacjentów z wyższym

roku 3. i 4. 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. Czas obserwacji powinien wynosić 48 miesięcy po ostatnim podaniu leku z kontrolą co 6 miesięcy. Ocena skuteczności leczenia kladrybiną w tabletkach powinna być przeprowadzona po podaniu pełnej dawki leku, po dwóch cyklach leczenia. W przypadku, gdy stan pacjenta po podaniu pierwszego cyklu pogorszy się w stosunku do stanu sprzed podania leku, lekarz może rozważyć zmianę leczenia zgodnie z punktem 2 kryteriów zamiany leków w programie.

Za brak skuteczności leczenia fingolimodem lub natalizumabem, lub alemtuzumabem, lub okrelizumabem (w przypadku postaci rzutowo-remisyjnej), lub kladrybiną w tabletkach uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:

- 1) Liczba i ciężkość rzutów:
  - a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami, lub
  - b) 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia;
- 2) Progresa choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:
  - a) 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,
  - b) 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;
- 3) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
  - a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
  - b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Za brak skuteczności leczenia okrelizumabem (w przypadku postaci

ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:

- a) pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anti-JCV oraz stosujący leczenie natalizumabem od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne) lub
- b) pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anti-JCV, leczeni natalizumabem od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku  $\leq 0,9$  i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych natalizumabem przez dłużej niż 2 lata.

### 3.3. Monitorowanie leczenia alemtuzumabem

- 1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS, co 3 miesiące;
- 2) Morfologia krwi z rozmazem, stężenie kreatyniny w surowicy i badanie moczu z mikroskopową oceną osadu, co miesiąc. Rozszerzenie diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych;
- 3) Stężenie TSH w surowicy co 3 miesiące. Rozszerzenie diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych;
- 4) U pacjentek przeprowadzenie raz w roku badania przesiewowego pod kątem zakażenia wirusem HPV;
- 5) Badanie rezonansu magnetycznego - do decyzji lekarza prowadzącego.

Badania należy kontynuować do 48 miesięcy po ostatnim kursie leczenia alemtuzumabem.

Przed drugim podaniem alemtuzumabu u kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciąży oraz badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wirerii HBV i HCV oraz RTG klatki

pierwotnie postępującej) przyjmuje się wystąpienie jednego z poniższych:

- 1) Wystąpienie nieskuteczności leczenia definiowanej jako pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 pkt w ciągu 12 miesięcy lub
- 2) EDSS powyżej 8.

#### **5. Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy**

Leczenie fingolimodem, lub natalizumabem, lub okrelizumabem może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 3 oraz kryteriów nieskuteczności wskazanych w pkt 4. Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna i nie wystąpią kryteria wyłączenia.

Po ukończeniu 18 roku życia nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.

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

piersiowej.

#### **3.4. Monitorowanie leczenia okrelizumabem**

- 1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS, co 3 miesiące;
- 2) Badanie morfologii krwi - przed każdym podaniem leku;
- 3) Badanie ogólne moczu oraz test ciążowy - przed każdym podaniem leku;
- 4) Badanie funkcji nerek i wątroby - przed każdym podaniem leku;
- 5) Badanie HBsAg, antyHBcAg - przed każdym podaniem leku;
- 6) Rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego - dotyczy stosowania okrelizumabu w postaci rzutowo-remisyjnej.

#### **3.5. Monitorowanie leczenia kladrybiną w tabletkach**

- 1) Badanie neurologiczne z oceną EDSS, co 3 miesiące przez pierwsze dwa lata leczenia.
- 2) Morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów przed rozpoczęciem stosowania leku - 2 miesiące i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w każdym roku leczenia. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup>, należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości do wartości co najmniej 800 komórek/mm<sup>3</sup>;
- 3) Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS - przed kolejnym kursem leku;
- 4) Morfologia krwi z rozmazem, z uwzględnieniem liczby limfocytów - przed kolejnym kursem leku;
- 5) Oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy - przed kolejnym kursem leku;

- 6) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym - przed kolejnym kursem leku;
- 7) Badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC - przed kolejnym kursem leku;
- 8) Wizyta kontrolna, co 6 miesięcy z oceną stanu klinicznego - w kolejnych latach (do 48 miesięcy po ostatniej dawce);
- 9) MRI - zalecane raz na rok.

#### **4. Monitorowanie programu**

- 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) Uzupełnienie danych zawartych w 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.