Załącznik B.29.

**LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)**

|  |
| --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W  RAMACH PROGRAMU** |
| **1. Kryteria kwalifikacji:** **1.1. Leczenie interferonem beta:**1. rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;
2. w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;
3. uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;
4. pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.**1.2. Leczenie octanem glatirameru:**1. rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;
2. w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;
3. uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;
4. pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.**1.3 Leczenie fumaranem dimetylu**1. wiek od 18 roku życia;
2. rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda(2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;
3. w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;
4. uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;
5. pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie**1.4. Leczenie peginterferonem beta-1a:**1. wiek od 18 roku życia;
2. rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;
3. w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;
4. uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;
5. pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie**1.5.** Dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii w  przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 5.1.**1.6.** 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.**2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:** **2.1.** Przeciwwskazaniem do stosowania interferonów beta jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań: * 1. nadwrażliwość na interferon beta;
	2. pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;
	3. zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy lub więcej powyżej normy);
	4. zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);
	5. depresja nie poddająca się leczeniu;
	6. próby samobójcze;
	7. padaczka z wyłączeniem napadów, które u dzieci i  młodzieży wystąpiły w czasie rzutu stwardnienia rozsianego;
	8. leukopenia poniżej 3000/µl;
	9. istotna klinicznie niedokrwistość;
	10. ciąża;
	11. inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

**2.2.** Przeciwwskazaniem do stosowania octanu glatirameru jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwskazań:1. nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;
2. pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;
3. ciąża;
4. inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

**2. 3.** Przeciwwskazaniem do stosowania fumaranu dimetylu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwskazań:1) pierwotne przeciwwskazania dla stosowania fumaranu dimetylu (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań):  a) nadwrażliwość na fumaran dimetylu,  b) współtowarzysząca inna postać choroby;2) ciąża1. pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby;
2. inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

**2.4** Przeciwwskazaniem do stosowania peginterferonu beta -1a jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwskazań:1. nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon,
2. rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży
3. aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze
4. przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
5. pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby

**3. Punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru i fumaranem dimetylu:**1. czas trwania choroby:
2. od 0 do 3 lat - 6 pkt.,
3. od 3 do 6 lat - 4 pkt.,
4. powyżej 6 lat - 2 pkt.;
5. liczba rzutów choroby w ostatnim roku:
6. 3 i więcej - 5 pkt.,
7. od 1 do 2 - 4 pkt.,
8. brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) - 3 pkt.,
9. brak rzutów - 1 pkt;
10. stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy  rozpoczynaniu leczenia):
11. EDSS od 0 do 2 - 6 pkt.,
12. EDSS od 2,5 do 4 - 5 pkt.,
13. EDSS od 4,5 do 5 - 2 pkt.

**4. Kryteria wyłączenia:****4.1. Leczenie interferonem beta:** 1. nadwrażliwość na interferon beta - ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka);
2. przejście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
3. stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji);
4. ciąża;
5. zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 5 razy lub więcej powyżej normy potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia);
6. zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);
7. istotne klinicznie zmiany skórne;
8. zmiana parametrów krwi w następującym zakresie:
9. stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl,
10. leukopenia poniżej 3000/µl,
11. limfopenia poniżej 1000/µl,
12. trombocytopenia poniżej 75000/µl

- potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia;1. depresja niepoddająca się leczeniu;
2. padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u  dzieci i młodzieży jako objaw rzutu stwardnienia rozsianego;
3. pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

**4.2.** **Leczenie octanem glatirameru:** 1. nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;
2. przejście w postać wtórnie postępującą - pogorszenie w  skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
3. stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji);
4. istotne klinicznie zmiany skórne;
5. ciąża;
6. pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

**4.3 Leczenie fumaranem dimetylu:** 1. nadwrażliwość na fumaran dimetylu lub substancje pomocnicze;
2. przejście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
3. stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji);
4. współtowarzysząca inna postać choroby;
5. obciążenie innymi schorzeniami, które mogą zmniejszyć skuteczność leczenia;
6. ciąża.
7. pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

**4.4 Leczenie peginterferonem beta-1a:**1) nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) przejście w postać wtórnie postępującą- pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji);5) ciąża 6) aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze7) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego**5. Określenie czasu leczenia w programie:** **5.1.** Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji: 1. liczba i ciężkość rzutów:
2. 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt. w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
3. 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach (wzrost w  EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 pkt.)

oraz1. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
2. więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
3. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

 **5.2. Kryteria kontynuacji leczenia:**1. terapia interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u  pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 4 i kryteriów nieskuteczności pkt. 5.1;
2. leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągana jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia;
3. po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych.
 | **1. Dawkowanie interferonu beta:****1.1. Dawkowanie u osób dorosłych:**Dawka należna wynosi w przypadku:1. interferonu beta-1a -30 µg domięśniowo w  zależności od tolerancji 1 raz w tygodniu;
2. interferonu beta-1a – 44 µg podskórnie w zależności od tolerancji 3 razy w tygodniu;
3. interferonu beta-1b - 250 µg podskórnie co drugi dzień.

Dawkowanie zależy od Charakterystyki Produktu Leczniczego.**1.2. Dawkowanie u dzieci i młodzieży:**1. u dzieci i młodzieży o ciężarze ciała poniżej 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/4 dawki należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną dla dzieci i młodzieży o ciężarze ciała poniżej 30 kg (1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej) należy osiągnąć po miesiącu leczenia;
2. u dzieci i młodzieży o ciężarze ciała powyżej 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną równą dawce dla osoby dorosłej należy osiągnąć po miesiącu leczenia.

**2. Dawkowanie octanu glatirameru:**2.1. Dla dawki 20 mg u dzieci i młodzieży oraz u osób dorosłych, zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.2.2. Dla dawki 40 mg u dorosłych zalecane dawkowanie wynosi 40 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu w odstępach co najmniej 48 godzin.**3. Dawkowanie fumaranu dimetylu** 3.1. Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy dziennie. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Jest możliwe tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie w celu ograniczenia występowania działań niepożądanych. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie.**4. Dawkowanie peginterferonu beta-1a**Zalecana dawka produktu Plegridy wynosi 125 mikrogramów we wstrzyknięciu podskórnym, co 2 tygodnie (14 dni).Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce (dzień 0), zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce (dzień 14.) i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce (dzień 28.). Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (14 dni). | **1. Badania przy kwalifikacji:**1. badania biochemiczne w tym oceniające:
2. funkcje nerek,
3. funkcje wątroby,
4. funkcje tarczycy;
5. badanie ogólne moczu;
6. morfologia krwi z rozmazem;
7. 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;
8. wzrokowe potencjały wywołane (WPW), jeśli wymagane podczas ustalania rozpoznania;
9. w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym.

**2. Monitorowanie leczenia:**1. 2.1 Monitorowanie leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru: badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:
2. u dorosłych:
* przez pierwsze 6 miesięcy leczenia - co 3 miesiące,
* następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co 3 miesiące,
1. u dzieci i młodzieży:
* przez pierwsze 3 miesiące – co miesiąc,
* następnie co 3 miesiące;
1. rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdych 12 miesiącach leczenia;
2. badania oceniające skuteczność leczenia i  umożliwiające kontynuacje leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.

**2.2. Monitorowanie leczenia fumaranem dimetylu:**1. badania biochemiczne oceniające:

a) funkcje nerek i wątroby - po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz według wskazań klinicznych, b) morfologię krwi z rozmazem- co 3 miesiące leczeniaU pacjentów, u których liczba limfocytów będzie utrzymywała się na poziomie poniżej 500/ µl przez ponad 6 miesięcy, należy ponownie rozważyć bilans korzyści i ryzyka w tym wziąć pod uwagę przerwanie leczenia.1. rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdych 12 miesiącach leczenia;
2. badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuacje leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia

**2.3 Monitorowanie leczenia peginterferonem beta-1a**1) badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1 wykonywane są:- przez pierwsze 6 miesięcy leczenia - co 3 miesiące, - następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co 3 miesiące2) rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdych 12 miesiącach leczenia;3)badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuacje leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia**3. 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.
 |