Załącznik B.46.

**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** |
| 1. **Kryteria kwalifikacji**   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.  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.  Do leczenia okrelizumabem kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach: 1,2,3,4,7 albo 1,2,6,7.  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.   * + 1. Wiek od 12 roku życia (natalizumab lub fingolimod) albo wiek od 18 roku życia (alemtuzumab, lub okrelizumab, lub kladrybina w tabletkach);     2. Brak przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;     3. Rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;     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):        1. liczba i ciężkość rzutów:   2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami w czasie minimum rocznego cyklu leczenia, lub  1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia;   * + - 1. 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;   * + 1. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry (pkt. a oraz pkt b):        1. co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt);        2. 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);   * + 1. Rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda oraz spełnienie wszystkich poniższych warunków (pkt a, pkt b oraz pkt c):        1. wynik w skali EDSS od 3 do 6,5;        2. czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego:   mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji ≤ 5,0 lub  mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji >5,0;   * + - 1. potwierdzona aktywność zapalna w MRI (w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI.):   przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub  przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2;   * + 1. Stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego stosowanego leku;     2. Liczba limfocytów musi być prawidłowa przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny w tabletkach w pierwszym roku terapii oraz wynosić co najmniej 800 komórek/mm³ 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.     3. 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 przeciwzakrzepowe, współistniejące choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane.   Ponadto do programu kwalifikuje się:   * + 1. 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 przeciwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia;     2. 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 przeciwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia i spełniają pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.  1. **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.   1. **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 leukoencefalopatii (PML) postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi określonego produktu leczniczego opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz:        1. w przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie leku do czasu jego wykluczenia,        2. w przypadku potwierdzenia PML należy trwale odstawić lek.  1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdych 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 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:        1. 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami, lub        2. 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia;     2. Progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:        1. 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,        2. 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;     3. Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdych 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:        1. więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),        2. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.   Za brak skuteczności leczenia okrelizumabem (w przypadku postaci 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.  1. **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 osiągana 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. | 1. **Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie**   Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * 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.   * + 1. 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.   * + 1. Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS;     2. Badania biochemiczne, w tym oceniające funkcje wątroby i nerek oraz w przypadku alemtuzumabu tarczycy;     3. Morfologia krwi z rozmazem;     4. Badanie ogólne moczu, a w przypadku alemtuzumabu - badanie moczu z mikroskopową oceną osadu;     5. Badanie EKG - dotyczy alemtuzumabu;     6. Częstość tętna i wartość ciśnienia tętniczego krwi - dotyczy alemtuzumabu;     7. Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;     8. 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;     9. Konsultacja okulistyczna - u pacjentów z wywiadem w kierunku cukrzycy lub zapalenia błony naczyniowej oka - dotyczy fingolimodu;     10. 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;     11. Konsultacja dermatologiczna w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia - dotyczy fingolimodu;     12. Wykonanie testu na obecność przeciwciał anty-JCV w celu kwalifikacji do leczenia i stratyfikacji ryzyka PML - dotyczy natalizumabu;     13. Badania przesiewowe w kierunku HIV oraz HBV, HCV, TBC - dotyczy alemtuzumabu lub kladrybiny w tabletkach;     14. Badania przesiewowe w kierunku HBV (antyHBc Total i HbsAg) oraz w razie potrzeby konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych - dotyczy okrelizumabu;     15. Konsultacja specjalisty ds. chorób zakaźnych lub specjalisty chorób płuc - dotyczy alemtuzumabu;     16. RTG płuc, a w razie potrzeby konsultacja specjalisty chorób płuc - dotyczy okrelizumabu;     17. Standardowe badania przesiewowe w kierunku raka piersi zgodnie z lokalnymi wytycznymi - dotyczy okrelizumabu.   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.   1. **Inicjacja leczenia**    * 1. Fingolimod   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.   * + 1. Natalizumab   Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej. Sposób monitorowania pacjenta należy zastosować według Charakterystyki Produktu Leczniczego.   * + 1. Alemtuzumab   Inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach hospitalizacji. Należy zastosować premedykację i sposób monitorowania pacjenta według Charakterystyki Produktu Leczniczego.   * + 1. 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.   * + 1. Kladrybina w tabletkach   Inicjacja leczenia może być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź poradni przyszpitalnej . Należy zastosować sposób monitorowania pacjenta według Charakterystyki Produktu Leczniczego.   1. **Monitorowanie leczenia**   Monitorując leczenie fingolimodem, lub natalizumabem lub alemtuzumabem, lub okrelizumabem, lub kladrybiną w tabletkach należy kierować się zapisami właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych.   * 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 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 każdych 12 miesiącach leczenia;      8. Rezonans magnetyczny po każdych 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego.   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 anty-JCV z określeniem miana poziomu przeciwciał, u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anty-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 każdych 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego;      9. W przypadku terapii natalizumabem u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia PML należy rozważyć częstsze badania MRI (np. co 3-6 miesięcy), z zastosowaniem skróconej sekwencji. Do takich pacjentów należą:         1. pacjenci z wszystkimi trzema czynnikami ryzyka PML (tj. z obecnością przeciwciał anty-JCV oraz stosujący leczenie natalizumabem od ponad 2 lat oraz wcześniej stosujący leki immunosupresyjne) lub         2. pacjenci z wysokim wskaźnikiem przeciwciał anty-JCV, leczeni natalizumbem od ponad 2 lat i którzy wcześniej nie otrzymywali leków immunosupresyjnych. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku ≤0,9 i znacząco wzrasta dla wartości powyżej 1,5 u pacjentów leczonych natalizumabem przez dłużej niż 2 lata.   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 ciążowy oraz badania w kierunku HIV, oznaczenie jakościowe w kierunku wiremii HBV i HCV oraz RTG klatki piersiowej.   * 1. **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 każdych 12 miesiącach leczenia - podanie kontrastu do decyzji lekarza prowadzącego - dotyczy stosowania okrelizumabu w postaci rzutowo-remisyjnej.   2. **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/mm3, należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości do wartości co najmniej 800 komórek/mm3;      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.  1. **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. |