



НАЦИОНАЛНА ЗДРАВНООСИГУРИТЕЛНА КАСА

София 1407, ул. "Кричим" No 1

www.nhif.bg

тел: +359 2 9659301

УТВЪРЖДАВАМ: /п/

ПРОФ. МОМЧИЛ МАВРОВ

ВР. И. Д. УПРАВИТЕЛ НА НЗОК

ВЯРНО:

И. Д. ДИРЕКТОР ДИРЕКЦИЯ

ЧРАО:

БОЖИДАРА ЧУФАРЛИЧЕВА



ИЗИСКВАНИЯ НА НЗОК

ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

С ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

МОДИФИЦИРАЩИ ХОДА НА БОЛЕСТТА

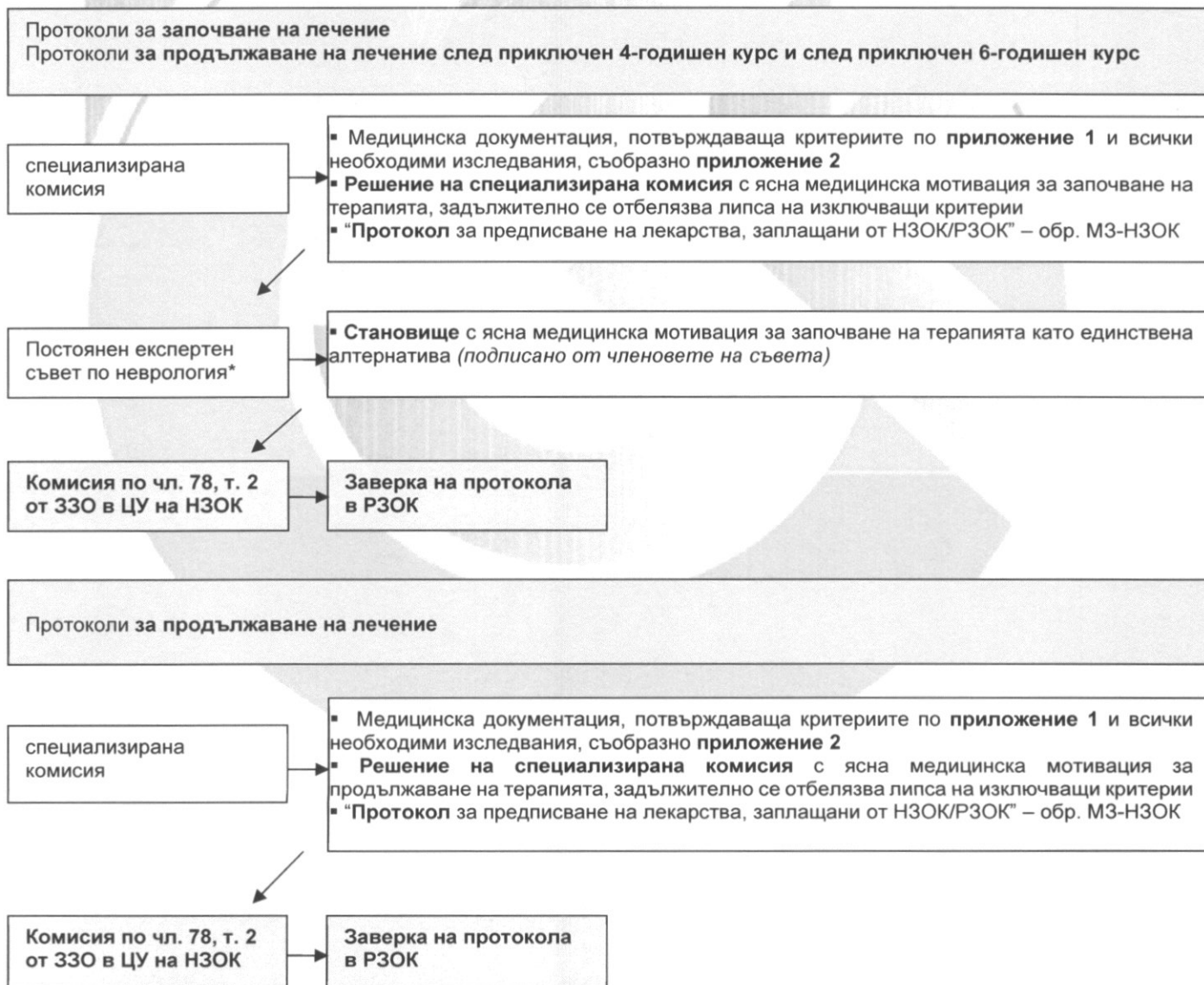
В ИЗВЪНБОЛНИЧНАТА ПОМОЩ

**ИЗИСКВАНИЯ НА НЗОК
ПРИ ИЗДАВАНЕ НА ПРОТОКОЛИ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА С
ЛЕКАРСТВА МОДИФИЦИРАЩИ ХОДА НА БОЛЕСТТА**

*(окрелизумаб, интерферон бета, пегилиран интерферон бета, глатирамер ацетат, терифлуномид,
диметилфумарат, финголимод, натализумаб, кладрибин, алемтузумаб, сипонимод, понесимод,
офатумумаб)*

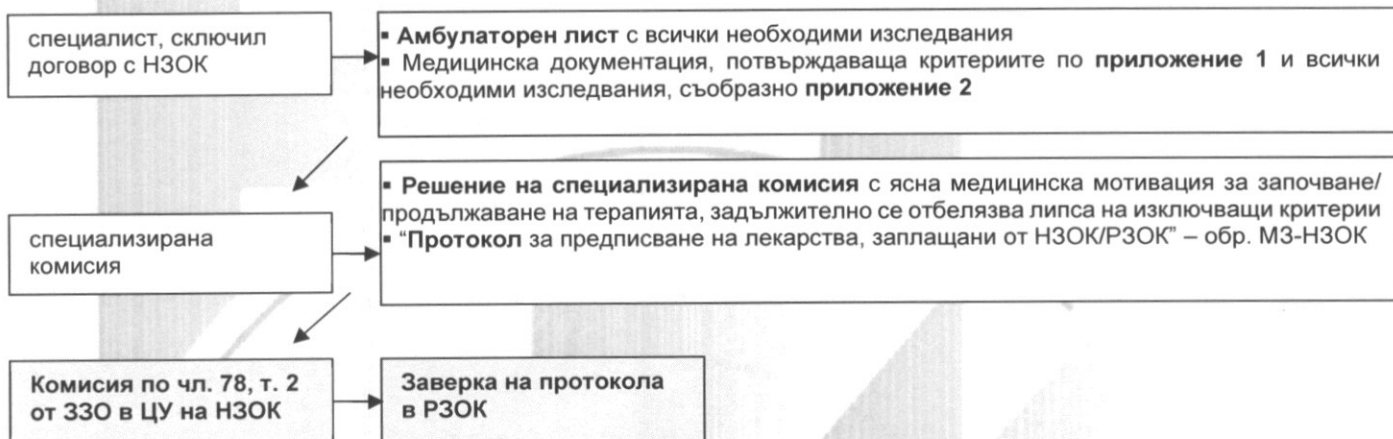
Протоколът се издава от специалисти с код на специалност 10 (нервни болести), 54 (детска неврология), работещи по договор с НЗОК или от специалисти невролози от специализирана комисия в лечебни заведения за болнична помощ, сключили договор с НЗОК. Специализираните комисии се създават със Заповед на директора на лечебното заведение в следните ЛЗ: МБАЛНП „Св. Наум“ – гр. София, УМБАЛ „Александровска“ - гр. София, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“ - гр. София, ВМА - гр. София, МБАЛ – „НКБ“ - гр. София, УМБАЛ „Св. Георги“ - гр. Пловдив, УМБАЛ „Св. Марина“ - гр. Варна, УМБАЛ „Георги Странски“ - гр. Плевен, МБАЛ – „Св. Иван Рилски“ – гр. София, Първа МБАЛ – гр. София, „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ – гр. София, УМБАЛ „Св. Анна“ – гр. София, Втора МБАЛ – гр. София, МИ на МВР – гр. София, УМБАЛ „Каспела“ – гр. Пловдив, „МБАЛ Сърце и Мозък“ – гр. Плевен, УМБАЛ „Софиямед“ – гр. София, „МБАЛ Сърце и Мозък“ – гр. Бургас, „УМБАЛСМ Н.И.Пирогов“ – гр. София.

I. 1. РЕД ЗА ЗАВЕРЯВАНЕ НА ПРОТОКОЛИ – ЛЕЧЕНИЕ НА ПЪРВИЧНО-ПРОГРЕСИРАЩА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА



I. 2. РЕД ЗА ЗАВЕРЯВАНЕ НА ПРОТОКОЛИ – ЛЕЧЕНИЕ НА ПРИСТЪПНО-РЕМИТЕНТНА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА С ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ОТ ПЪРВА ЛИНИЯ

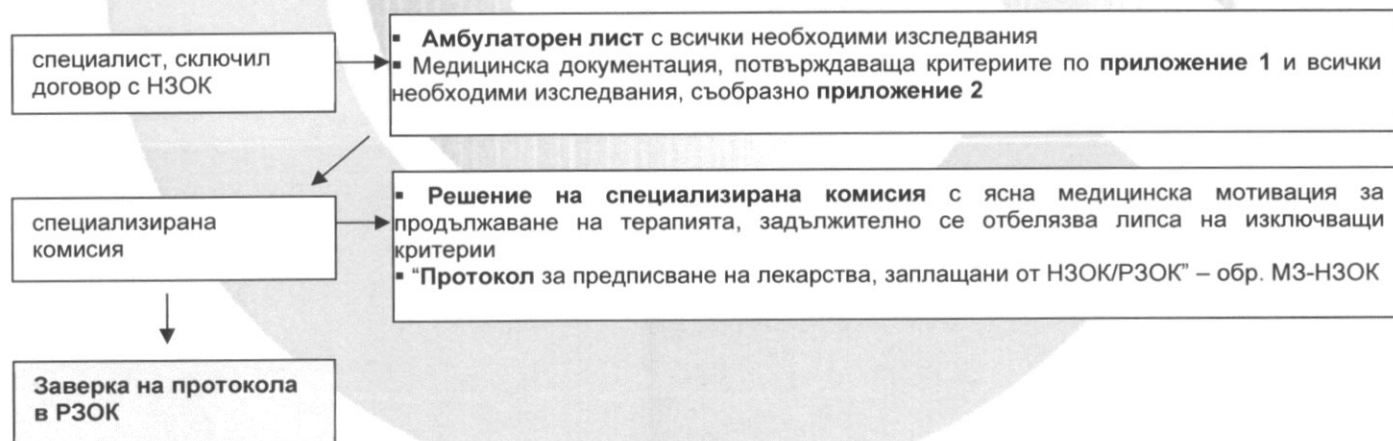
Протоколи за започване на лечение



Протоколи за продължаване на лечение

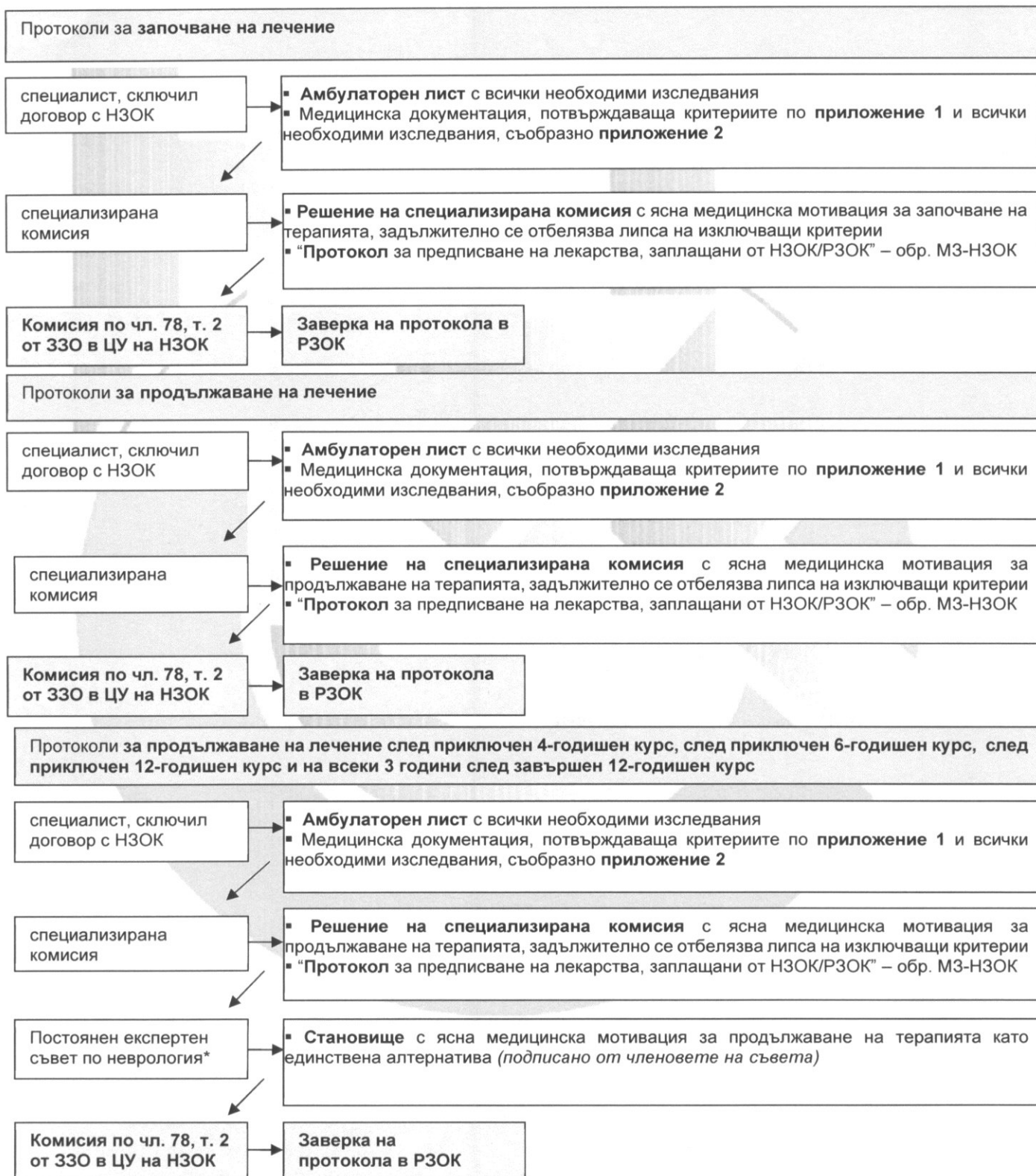
Протоколи за продължаване на лечение след приключен 4-годишен курс, след приключен 6-годишен курс*, след приключен 12-годишен курс* и на всеки 3 години след завършен 12-годишен курс*

Протоколи за смяна на терапия от един на друг продукт от първа линия



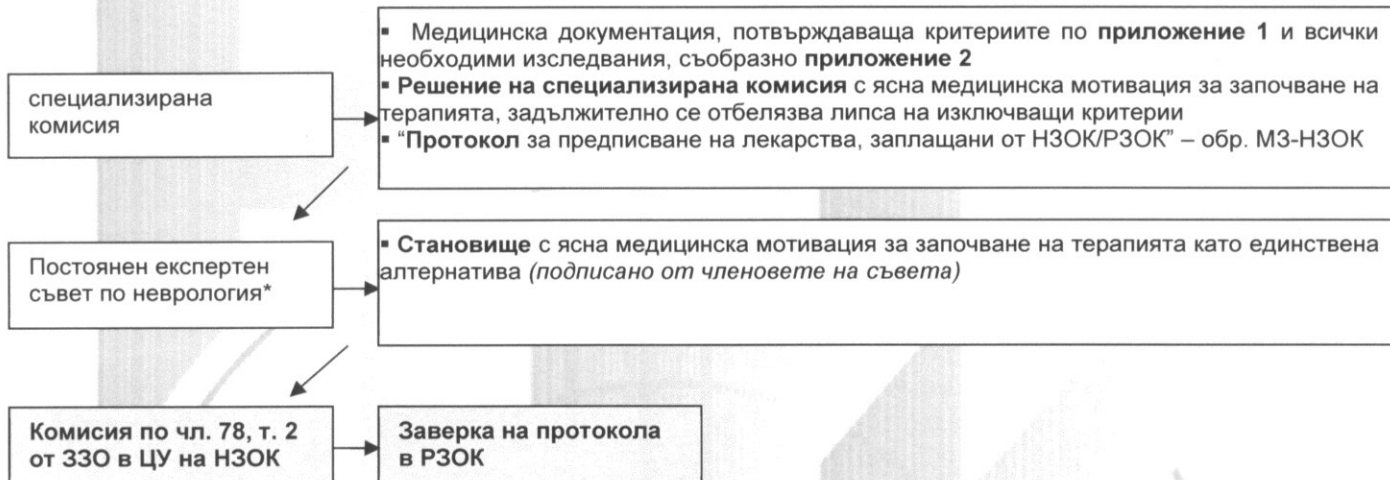
* След приключен 6-годишен курс, след приключен 12-годишен курс и на всеки 3 години след завършен 12-годишен курс се предоставя становище от Постоянен експертен съвет по неврология с ясна медицинска мотивация за продължаване на терапията като единствена алтернатива за издаване на протокол от специализирана комисия.

I. 3. РЕД ЗА ЗАВЕРЯВАНЕ НА ПРОТОКОЛИ – ЛЕЧЕНИЕ НА ПРИСТЪПНО-РЕМИТЕНТНА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА С ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ОТ ВТОРА ЛИНИЯ

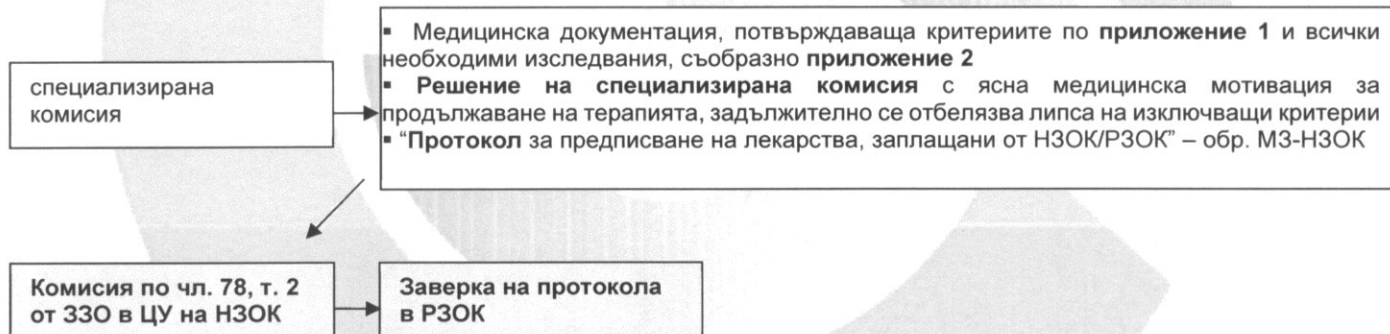


I. 4. РЕД ЗА ЗАВЕРЯВАНЕ НА ПРОТОКОЛИ – ЛЕЧЕНИЕ НА ВТОРИЧНО-ПРОГРЕСИРАЩА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

Протоколи за започване на лечение
Протоколи за продължаване на лечение след приключен 4-годишен курс и след приключен 6-годишен курс



Протоколи за продължаване на лечение



*Постоянен експертен съвет се сформира и председателства от председателя на дружеството по неврология, като участват още двама от председателите на специализирани комисии, посочените в Изискванията.

- НЗОК заплаща до 8-шестмесечни курса на непрекъсната терапия.
- След приключване на 4-годишния курс продължаването на терапията може да бъде обсъдено при случаи, отговарящи на критериите на приложение 1. В тези случаи, в решението по АПр №38 задължително се коментира динамиката на промените в клиничната симптоматика и МРТ, в сравнение с тези при започване на терапията. След приключване на 4-годишния курс, при продължаване на терапията с лекарствени продукти от втора терапевтична линия, при първично-прогресираща и вторично-прогресираща форма становището се издава от постоянен експертен съвет по неврология.
- След приключване на 6-годишния курс, след приключване на 12-годишния курс, както и на всеки 3 години след завършен 12-годишен курс, продължаването на терапията може да бъде обсъдено при случаи, отговарящи на критерии на приложение 1. В тези случаи, в експертното становище задължително се коментира динамиката на промените в клиничната симптоматика и МРТ, изключващи дегенеративна фаза на промените. Становището се издава от постоянен експертен съвет по неврология.

II. ОБЩИ ПОЛОЖЕНИЯ

1. **Е-протокол се издава от лекар специалист по профила на заболяването, изпълнител на специализирана извънболнична медицинска помощ на основание издаден „Амбулаторен лист“, след издадено решение от специализирана комисия или от членове на специализирани комисии в лечебни заведения, оказващи болнична медицинска помощ (ЛЗБП) на основание „Решение на специализирана комисия“ по АПр № 38 „Определяне на план на лечение и проследяване на терапевтичния отговор при пациенти, получаващи скъпоструващи лекарствени продукти по реда на чл. 78, т. 2 ЗЗО“ в съответствие с настоящите Изисквания на НЗОК, като първият протокол при започване на лечение и протоколът при смяна с друг лекарствен продукт се издават за период до 180 дни, а всеки следващ протокол може да се издава за срок до 365 дни.**
2. **ЗОЛ удостоверява с подписа си в „Амбулаторен лист“ или в „Решение на специализирана комисия“ по АПр № 38: следното: „Желая да ми бъде одобрено лечение с лекарствения продукт, като декларирам, че съм уведомен за действието на назначената лекарствена терапия и давам информирано съгласие същата да ми бъде прилагана“; „Съгласен/а съм за използване на личните ми данни за целите на експертизата“; „Желая да бъда уведомен/а за резултата от експертизата от РЗОК по един от следните начини: по e-mail, телефон или на място в РЗОК“; „Разрешавам достъп до електронното ми здравно досие“.**
3. **До получаване на информация за започване или продължаване на заявеното лечение, ЗОЛ продължава терапията с лекарствен/и продукт/и, с които е провеждал лечението до момента.**
4. **Преди стартиране на процеса по издаване на Е-протокол на ЗОЛ, специалистът/специализираната комисия прави справка по електронен път за издадени на ЗОЛ предходни протоколи, по същия профил на заболяване. Процесът по издаване на Е-протокол се реализира в медицински софтуер. В настоящите изисквания са посочени необходимите документи за издаване на Е-протокол на ЗОЛ.**
5. **Документите (амбулаторните листове, епикризи, изследвания), които съществуват в НЗИС/информационната система на НЗОК, се декларира в Е-протокола с техните уникални номера (НРН). Информацията, относима към издаване на Е-протокола, която е в документ, който няма електронен формат и не се съдържа в НЗИС, се подава: като се попълва в амбулаторния лист/Решението на специализирана комисия – основание за издаване на Е-протокола или документът се сканира и прикача към Е-протокола.**
6. **При издаване на Е-протокол по реда на експертизата по чл.78, т.2 от ЗЗО, отпада необходимостта да се предоставят и съхраняват приложение №1 и приложение №3 от настоящите „Изисквания на НЗОК“, при следните условия:**
 - за приложение №1, подписано от специалист/специализираната комисия, при наличието на текст в амбулаторния лист или в „Решение на специализирана комисия“ по АПр № 38: „Липсват изключващи критерии за започване/продължаване на лечение с ЛП“;
 - за приложение №3, подписано от ЗОЛ, при наличието на текст в амбулаторния лист или „Решение на специализирана комисия“ по АПр № 38: „Желая да ми бъде одобрено лечение с лекарствения продукт, като декларирам, че съм уведомен за действието на назначената лекарствена терапия и давам информирано съгласие същата да ми бъде прилагана“.

ЛИСТ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КРИТЕРИИТЕ ПРИ ИЗДАВАНЕ НА ПРОТОКОЛИ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ С ПЪРВИЧНО-ПРОГРЕСИРАЩА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
(окрелизумаб)

А. Критерии за започване на първи курс (задължително е наличието на всички критерии)

1	Сигурна диагноза “Множествена склероза” – първично-прогресираща форма по ревизираните от Tompson и сътр. през 2017 г. диагностични критерии на McDonald ^{1,2}	
2	Продължителност на заболяването от появата на симптомите повече от една година и по-малко от 5 години ^{1,2}	
3	Липса на пристъпи след една година от началото на заболяването, при прогресивно влошаване на симптомите ^{1,2}	
4	Степен на функционален неврологичен дефицит до 5 т. по Kurtzke ^{1,2}	
5	Данни от магнитно-резонансната томография /МРТ/ с контраст, доказващи наличие на възпалителна активност – Gd-усилващи се T1 лезии и/или активни(нови или нарастващи) T2 лезии ^{1,2}	
6	Ликворно изследване с наличие на олигоклонални IgG фракции ^{1,2}	
7	Липса на изключващи критерии по точка Г ^{1,2}	

¹ експертно становище от постоянен експертен съвет по неврология, решение на специализирана комисия с отразена скала на симптоматиката и оценка по Kurtzke

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2 (МРТ с давност с давност до 1 година преди кандидатстването. При наличие на медицинска мотивация за непровеждане на ликворно изследване за наличие на олигоклонални IgG фракции, задължително се вписва в решението по АПр.№38)

Б. Критерии за продължаване на терапията при всеки последващ протокол (задължително е наличието на всички критерии)

1	Липса на пристъпи за период от една година ^{1,2}	
2	Задържане на показателите на функционалния неврологичен дефицит ^{1,2}	
3	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по точка Г ^{1,2}	

¹ решение на специализирана комисия с отразена ефективност по показатели от прилаганото лечение

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2

В. Критерии за продължаване на терапията след завършен 4-годишен курс и след завършен 6-годишен курс (задължително е наличието на всички критерии)

1	Липса на нови плаки и прогресия на данните от МРТ ^{1,2}	
2	Липса на повече от два пристъпа за последните 2 години ^{1,2}	
3	Задържане на функционалния неврологичен дефицит ^{1,2}	
4	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по точка Г ^{1,2}	

¹ експертно становище от постоянен експертен съвет по неврология, решение на специализирана комисия с отразена ефективност по показатели от прилаганото лечение

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2 (МРТ с давност до 6 месеца към датата на кандидатстване за продължаване на терапията – в решението по АПр.№38 задължително се коментира динамиката на промените в сравнение с изходното изследване за настоящата терапия)

Г. ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ (при започване и при продължаване на лечението)

- Бременност и лактация
- Силно имунокомпрометирани пациенти – с лимфопения, неутропения, хипогамаглобулинемия
- ЗОЛ с известни активни злокачествени заболявания
- Приложение на други имunosупресори едновременно с Ocrelizumab
- Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия
- Наличие на активна инфекция с изключение на гъбична инфекция на ноктите
- Активна хепатит В инфекция или реактивация на хепатит В
- Активна туберкулоза - нова или реактивирана
- CD4 лимфоцити < 250 mcl
- Увеличаване на степента на функционален неврологичен дефицит с 1 т. по Kurtzke за период от една година.
- Достигане на степен на инвалидизация 6 по скалата на Kurtzke
- Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години

ЛИСТ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КРИТЕРИИТЕ ПРИ ИЗДАВАНЕ НА ПРОТОКОЛИ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ С ПРИСТЪПНО-РЕМИТЕНТНА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА
(интерферон бета, пегилиран интерферон бета, глатирамер ацетат, терифлуномид, диметилфумарат)

А. Критерии за започване на първи курс (задължително е наличието на всички критерии)

1	Сигурна диагноза “Множествена склероза” – пристъпно-ремитентна форма по ревизираните от Tompson и сътр. през 2017 г. диагностични критерии на McDonald ^{1,2}	
2	Данни от магнитно-резонансната томография /МРТ/, покриващи критериите утвърдени от Европейската многоцентрова изследователска мрежа ^{1,2}	
3	Позитивни за диагнозата данни от изследване на евокирани слухови и зрителни потенциали ^{1,2}	
4	Два документирани пристъпа през последната година ^{1,2}	
5	Степен на функционален неврологичен дефицит до 5 т. по Kurtzke ^{1,2}	
6	Ликворно изследване с наличие на олигоклонални IgG фракции ^{1,2}	
7	Липса на изключващи критерии по точка Е ^{1,2}	

¹ решение на специализирана комисия с отразена скала на симптоматиката и оценка по Kurtzke

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2 (Изследванията с давност с давност до 1 година преди кандидатстването. Документирани пристъпи с епикризи задължително да съдържат информация относно проведено лечение с кортикостероиди в доза от 500 до 1000 мг дневно за срок от 3 до 5 дни.) При наличие на един клиничен пристъп е задължително МРТ изследване с контраст за доказване на дисеминация във времето съгласно новите критерии на Европейската многоцентрова изследователска мрежа или МРТ изследване с контраст без активни плаки и ликвор с олигоклонални IgG фракции.)

Б. Критерии за продължаване на терапията при всеки последващ протокол (задължително е наличието на всички критерии)

1	Липса на повече от 2 пристъпа за период от една година ^{1,2}	
2	Задържане на показателите на функционалния неврологичен дефицит ^{1,2}	
3	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по точка Е ^{1,2}	

¹ решение по АПр.№38 на специализирана комисия с отразена ефективност по показатели от прилаганото лечение

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2
Забележка: При продължаване на терапията с Диметилфумарат да се оценят задължително изследванията на урея, креатинин и чернодробни ензими на 3 месец от започване на лечението.

В. Критерии за продължаване на терапията след завършен 4-годишен курс (задължително е наличието на всички критерии)

1	Липса на активни плаки и прогресия на данните от МРТ с контраст ^{1,2}	
2	Липса на повече от четири пристъпа за 4 години ^{1,2}	
3	Задържане на функционалния неврологичен дефицит ^{1,2}	
4	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по точка Е ^{1,2}	

¹ решение по АПр.№38 на специализирана комисия с отразена ефективност по показатели от прилаганото лечение

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2 (МРТ с давност до 6 месеца към датата на кандидатстване за продължаване на терапията – в решението по АПр.№38 задължително се коментира динамиката на промените в сравнение с изходното изследване за настоящата терапия)

Г. Критерии за продължаване на терапията след завършен 6-годишен курс, след завършен 12-годишен курс и на всеки 3 години след завършен 12-годишен курс (задължително е наличието на всички критерии)

1	Липса на нови плаки и прогресия на данните от МРТ ^{1,2}	
2	Липса на повече от два пристъпа за последните 2 години ^{1,2}	
3	Задържане на функционалния неврологичен дефицит ^{1,2}	
4	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по точка Е ^{1,2}	

¹ експертно становище от постоянен експертен съвет по неврология, решение на специализирана комисия с отразена ефективност по показатели от прилаганото лечение

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2 (МРТ с давност до 6 месеца към датата на кандидатстване за продължаване на терапията – в решението по АПр.№38 задължително се коментира динамиката на промените в сравнение с изходното изследване за настоящата терапия)

Д. Критерии за преминаване на терапия от един към друг лекарствен продукт от първа линия (задължително е наличието на критерий 4 и критерий 1 и/или 2)

1	Наличие на нови плаки и прогресия на данните от МРТ ^{1,2}	
2	Липса на клинична ефективност от лечението (до два пристъпа за една година и/или увеличение на EDSS) ^{1,2}	
3	При наличие на неутрализиращи антитела ^{1,2}	
4	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по точка Е ^{1,2}	

¹ решение на специализирана комисия с отразена ефективност по показатели от прилаганото лечение

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2 (МРТ с давност до 6 месеца към датата на кандидатстване за продължаване на терапията – в решението по АПр.№38 задължително се коментира динамиката на промените в сравнение с изходното изследване за настоящата терапия. Документираните пристъпи с епикризи задължително да съдържат информация относно проведено лечение с кортикостероиди в доза от 500 до 1000 мг дневно за срок от 3 до 5 дни.)

Е. ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ (при започване и при продължаване на лечението)

1. ЗОЛ с вторично-прогресираща (с изключение на пациенти с бърз ход на прогресия за Interferon beta-1b) и първично-прогресираща на болестта
2. ЗОЛ с декомпенсирано чернодробно заболяване
3. Бременност и лактация
4. ЗОЛ с тежка ендогенна депресия и/или суицидизет преди и по време на лечението, потвърдени от психиатър (в тези случаи лечението може да бъде продължено с Glatiramer acetate или Teriflunomide).
5. Увеличаване на степента на функционален неврологичен дефицит с 1 т. по Kurtzke за период от една година.
6. Достигане на степен на инвалидизация 6 по скалата на Kurtzke
7. За Teriflunomide - пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, подложени на диализа; тежка хипопротеинемия
8. За Teriflunomide - пациенти със значимо нарушение на костномозъчната функция или значима анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения
9. За Teriflunomide - пациенти с тежка активна инфекция до оздравяване; тежки имунодефицитни състояния
10. За Dimethyl fumarate – пациенти с активни остри или хронични инфекции (хепатит, туберкулоза); пациенти с тежка лимфопения (брой на лимфоцитите $<0.5 \times 10^9 / l$); едновременно приложение на други производни на фумаровата киселина (локално или системно)
11. За Dimethyl fumarate – едновременно приложение на живи ваксини
12. Сериозни странични реакции от лечението
13. Включване на ЗОЛ в клинично проучване
14. Придружаващи хронични заболявания, които скъсяват продължителността на живота (алкохолизъм, деменция, психози, злокачествени новообразувания, които не са в ремисия)
15. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години
16. Провеждано лечение със стволови клетки
17. Не по-малко от пет години след проведена ендоваскуларна терапия (венозна мозъчна ангиопластика или стентирание), съгл. БАДЛМС, декември 2011г.

ЛИСТ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КРИТЕРИИТЕ ПРИ ИЗДАВАНЕ НА ПРОТОКОЛИ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ С ПРИСТЪПНО-РЕМИТЕНТНА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

(диметилфумарат, финголимод, натализумаб, окрелизумаб, кладрибин, алемтузумаб, понесимод, офатумумаб)

Забележка: При изчерпване възможностите на поне два медикамента от първа линия, може да се премине към тези от втора линия.

А. Критерии за започване на първи курс лечение с лекарствен продукт от втора линия (задължително е наличието на всички критерии)

1	Поне два документирани пристъпа за предходната година на лечение с лекарствени продукти от първа линия и влошаване на неврологичния дефицит по Kurtzke ^{1,2}	
2	Наличие на активни плаки и прогресия на данните от МРТ с контраст ^{1,2}	
3	Степен на функционален неврологичен дефицит до 5 т. по Kurtzke ^{1,2}	
4	Липса на изключващи критерии по точка Д ^{1,2}	

¹ решение на специализирана комисия с отразена скала на симптоматиката и оценка по Kurtzke. Документирани пристъпи с епикризи задължително да съдържат информация относно проведено лечение с кортикостероиди в доза от 500 до 1000 мг дневно за срок от 3 до 5 дни.

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2 (МРТ с контраст с давност до 6 месеца - в решението по АПр.№38 задължително се коментира динамиката на промените в сравнение с предшестващо МРТ изследване през последните 12 месеца)

Степента на функционален неврологичен дефицит се определя един месец след документиран пристъп.

Б. Критерии за продължаване на терапията при всеки последващ протокол (задължително е наличието на всички критерии)

1	Липса на повече от 2 пристъпа за период от една година ^{1,2}	
2	Задържане на показателите на функционалния неврологичен дефицит ^{1,2}	
3	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по точка Е ^{1,2}	

¹ решение на специализирана комисия с отразена ефективност по показатели от прилаганото лечение

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2
Забележка: При първото кандидатстване за продължаване на терапията с Финголимод са задължителни консултация с офталмолог и изследване на чернодробни ензими на 3 месец от започване на лечението.

При първото кандидатстване за продължаване на терапията с Диметилфумарат са задължителни изследванията на урея, креатинин и чернодробни ензими на 3 месец от започване на лечението.

При кандидатстване за продължаване на терапията с Натализумаб след едногодишно лечение са задължителни изследвания за антитела срещу JCV и МРТ. ЗОЛ, които са JCV отрицателни могат да продължат лечението с Натализумаб след проведен двугодишен терапевтичен курс при проследяване на JCV антителата на всеки 6 месеца и провеждане на МРТ изследване с контраст на всеки 12 месеца.

ЗОЛ, които са JCV положителни могат да продължат лечението с Натализумаб след проведен двугодишен терапевтичен курс само ако ползите надвишават рисковете. Необходимо е МРТ изследване с контраст и проследяване на JCV антитела на всеки 6 месеца.

При първо и поредно кандидатстване за терапия с Кладрибин и Алемтузумаб са задължителни изследванията в приложение 2, таблица 2.

В. Критерии за продължаване на терапията след завършен 4-годишен курс – за натализумаб, финголимод, диметилфумарат, окрелизумаб, понесимод и офатумумаб (задължително е наличието на всички критерии)

1	Липса на активни плаки и прогресия на данните от МРТ с контраст ^{1,2}	
2	Липса на повече от четири пристъпа за 4 години ^{1,2}	
3	Задържане на функционалния неврологичен дефицит ^{1,2}	
4	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по точка Е ^{1,2}	

¹ експертно становище от постоянен експертен съвет по неврология, решение на специализирана комисия с отразена ефективност по показатели от прилаганото лечение

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2 (МРТ с давност до 6 месеца към датата на кандидатстване за продължаване на терапията – в решението по АПр.№38 задължително се коментира динамиката на промените в сравнение с изходното изследване за настоящата терапия)

Г. Критерии за продължаване на терапията след завършен 6-годишен курс, след завършен 12-годишен курс и на всеки 3 години след завършен 12-годишен курс - за натализумаб, финголимод, диметилфумарат, окрелизумаб, понесимод и офатумумаб (задължително е наличието на всички критерии)

1	Липса на нови плаки и прогресия на данните от МРТ с контраст ^{1,2}	
2	Липса на повече от два пристъпа за последните 2 години ^{1,2}	
3	Задържане на функционалния неврологичен дефицит ^{1,2}	
4	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по точка Е ^{1,2}	

¹експертно становище от постоянен експертен съвет по неврология, решение на специализирана комисия с отразена ефективност по показатели от прилаганото лечение

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2 (МРТ с давност до 6 месеца към датата на кандидатстване за продължаване на терапията – в решението по АПр.№38 задължително е коментира динамиката на промените в сравнение с изходното изследване за настоящата терапия)

Д. Критерии за преминаване на терапия от един към друг лекарствен продукт от втора линия (задължително е наличието на критерии 3 и 4 и критерий 1 и/или 2)

1	Наличие на нови плаки и прогресия на данните от МРТ ^{1,2}	
2	Липса на клинична ефективност от лечението (до два пристъпа за една година и/или увеличение на EDSS) ^{1,2}	
3	2-месечен период на изчистване ^{1,2}	
4	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по точка Е ^{1,2}	

¹решение на специализирана комисия

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2 Документираните пристъпи с епикризи задължително да съдържат информация относно проведено лечение с кортикостероиди в доза от 500 до 1000 мг дневно за срок от 3 до 5 дни.

(МРТ с давност до 6 месеца към датата на кандидатстване за продължаване на терапията – в решението по АПр.№38 задължително е коментира динамиката на промените в сравнение с изходното изследване за настоящата терапия)

Е. ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ (при започване и при продължаване на лечението)

1. ЗОЛ с вторично-прогредиентна форма на болестта
2. Два и повече документирани пристъпа за период от 1 година на фона на лечение с лекарствен продукт от втора линия
3. Увеличаване на степента на функционален неврологичен дефицит с 1 т. по Kurtzke в сравнение с оценката при включване в програмата на фона на лечение с лекарствен продукт от втора линия
4. Бременност и лактация
5. Пациенти с имунодефицитен синдром или провеждащи имunosупресивна терапия
6. Прогресивна мултифокална енцефалопатия
7. Активни остри или хронични инфекции – хепатит, туберкулоза
8. Неоплазми, с изключение на кожен базалноклетъчен карцином
9. Тежко чернодробно или бъбречно заболяване
10. За Fingolimod - пациенти с AV блок втора степен тип Мьобиц 2 или по-висока степен AV блок, синдром на болния синусов възел или синоатриален сърдечен блок, анамнеза за симптоматична брадикардия или повтарящ се синкоп; или при пациенти със значително удължаване на QT интервала (с > 470 ms при жени и > 450 ms при мъже)
11. За Fingolimod - лечение с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (chinidine, disopyramide) или клас III (amiodarone, sotalol), бета блокери, понижаващи сърдечната честота блокери на калциевите канали (verapamil, diltiazem или ivabradine) или други вещества, които могат да понижат сърдечната честота (digoxin, антихолинестеразни средства или pilocarpine)
12. За Ponesimod – пациенти, които през последните 6 месеца са претърпели инфаркт на миокарда, нестабилна стенокардия, инсулт, предходна исхемична атака; пациенти с декомпенсирана сърдечна недостатъчност клас III или IV, AV блок втора степен тип Мьобиц 2, AV блок трета степен или синдром на болния синусов възел, освен ако пациентът има функциониращ пейсмейкър.
13. За Dimethyl fumarate – едновременно приложение на други производни на фумаровата киселина (локално или системно)
14. За Alemtuzumab – анамнеза за ангина пекторис, прекаран миокарден инфаркт, прием на антикоагуланти
15. За Dimethyl fumarate, Cladribine, Alemtuzumab, Ocrelizumab и Ofatumumab – едновременно приложение на живи ваксини
16. За Cladribine, Alemtuzumab и Ocrelizumab – инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV)
17. За Ocrelizumab - CD4 лимфоцити < 250 mcl
18. За Ofatumumab - силно имунокомпрометирани пациенти (напр. с лимфопения, неутропения, хипогамаглобулинемия), едновременно приложение на други имunosупресори
19. Неконтролирана хипертония
20. Хронична обструктивна белодробна болест
21. Белодробна фиброза
22. Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
23. Включване на ЗОЛ в клинично проучване
24. Деца и юноши на възраст под 18 години, с изключение на Fingolimod.
25. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години
26. Достигане на инвалидност по Kurtzke 6

ЛИСТ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КРИТЕРИИТЕ ПРИ ИЗДАВАНЕ НА ПРОТОКОЛИ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ С ВТОРИЧНО-ПРОГРЕСИРАЩА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА (СИПОНИМОД)

А. Критерии за започване на първи курс (задължително е наличието на всички критерии)

1	Сигурна диагноза “Множествена склероза” по ревизираните от Tompson и сътр. през 2017 г. диагностични критерии на McDonald ^{1,2}	
2	Продължителност на прогресията от 6 месеца, включително и тласъчни влошавания на заболяването ^{1,2}	
3	Степен на функционален неврологичен дефицит до 5 т. по Kurtzke ^{1,2}	
4	Данни от магнитно-резонансната томография /МРТ/ с контраст, доказващи наличие на възпалителна активност – Gd-усилващи се T1 лезии и/или активни (нови или нарастващи) T2 лезии ^{1,2}	
5	Изследване за антитела срещу VZV ^{1,2}	
6	Генетично изследване за определяне генотипа по CYP2C9 ^{1,2}	
7	Консултация с офталмолог ^{1,2}	
8	Консултация с кардиолог ^{1,2}	
9	Липса на изключващи критерии по точка Г ^{1,2}	

¹ експертно становище от постоянен експертен съвет по неврология, решение на специализирана комисия с отразена скала на симптоматиката и оценка по Kurtzke

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2 (МРТ с контраст с давност до 1 година преди кандидатстването; изследване за антитела срещу VZV; генетично изследване за определяне генотипа по CYP2C9; консултации с офталмолог и кардиолог)

Б. Критерии за продължаване на терапията при всеки последващ протокол (задължително е наличието на всички критерии)

1	Липса на пристъпи за период от една година ^{1,2}	
2	Задържане на показателите на функционалния неврологичен дефицит ^{1,2}	
3	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по точка Г ^{1,2}	

¹ решение на специализирана комисия с отразена ефективност по показатели от прилаганото лечение

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2
Забележка: При първото кандидатстване за продължаване на терапията със Сипонимод да се приложат консултация от офталмолог и оригинална бланка или заверено копие от изследване на чернодробни ензими на 3 месец от започване на лечението.

В. Критерии за продължаване на терапията след завършен 4-годишен курс и след завършен 6-годишен курс (задължително е наличието на всички критерии)

1	Липса на нови плаки и прогресия на данните от МРТ ^{1,2}	
2	Липса на повече от два пристъпа за последните 2 години ^{1,2}	
3	Задържане на функционалния неврологичен дефицит ^{1,2}	
4	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по точка Г ^{1,2}	

¹ експертно становище от постоянен експертен съвет по неврология, решение на специализирана комисия с отразена ефективност по показатели от прилаганото лечение

² медицинска документация, потвърждаваща критериите по приложение 1 и всички необходими изследвания, съобразно приложение 2 (МРТ с давност до 6 месеца към датата на кандидатстване за продължаване на терапията – в решението по АПр.№38 задължително се коментира динамиката на промените в сравнение с изходното изследване за настоящата терапия)

Г. ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ (при започване и при продължаване на лечението)

1. Пациенти с имунодефицитен синдром или провеждащи имunosупресивна терапия
2. Анамнеза за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или криптококов менингит
3. ЗОЛ с известни активни злокачествени заболявания
4. Тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Plugh)
5. Пациенти, които в предходните 6 месеца са имали миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, мозъчен инсулт/преходна исхемична атака, декомпенсирана сърдечна недостатъчност (изискваща болнично лечение) или сърдечна недостатъчност клас III / IV по NYHA
6. Пациенти с анамнеза за втора степен атриовентрикуларен (AV) блок Mobitz тип II, AV блок от трета степен, синоатриален сърдечен блок или синдром на болния синусов възел, ако не е поставен пейсмейкър
7. Пациенти хомозиготни по CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) генотип (слаби метаболитатори)
8. Бременност или жени, които не използват ефективна контрацепция
9. Достигане на степен на инвалидизация 6 по скалата на Kurtzke
10. Достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години
11. Предходно лечение с Alemtuzumab



I. ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ

1. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, включени в Приложение 1 на ПЛС, които НЗОК заплаща в съответствие с действащите нормативни документи.

Таблица 1

INN	МКБ	ОГРАНИЧЕНИЯ
INTERFERON BETA-1A	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 16 години ▪ лица над 2 години – само за Rebif
INTERFERON BETA-1B	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 16 години
PEGINTERFERON BETA-1A	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 18 години
GLATIRAMER ACETATE	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 18 години
FINGOLIMOD	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 12 години с тегло над 40 кг
TERIFLUNOMIDE	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 12 години с тегло над 40 кг
DIMETHYL FUMARATE	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 18 години
NATALIZUMAB	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 18 години
CLADRIBINE	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 18 години
ALEMTUZUMAB	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 18 години
OCRELIZUMAB	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 18 години
SIPONIMOD	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 18 години
PONESIMOD	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 18 години
OFATUMUMAB	G 35	<ul style="list-style-type: none"> ▪ лица над 18 години

Забележка:

Лечението с PEGINTERFERON BETA-1A, DIMETHYL FUMARATE и OFATUMUMAB през първия месец се провежда с титрираща доза. Лечението с титрираща доза за SIPONIMOD се провежда през първите 5 дни, а за PONESIMOD – през първите 14 дни.

2. ПРОСЛЕДЯВАНЕ

Таблица 2

ИЗСЛЕДВАНИЯ И КОНСУЛТАЦИИ*	ИЗХОДНИ	НА 6 МЕСЕЦА	НА 12 МЕСЕЦА
Степен на функционален неврологичен дефицит по Kurtzke	✓	✓	✓
Последен пристъп	✓	✓	✓
Магнитно-резонансната томография /МРТ/ с контраст	✓		
ПКК с ДКК(за alemtuzumab – ежемесечен контрол до 48 месеца след последната инфузия)	✓	✓	✓
CD4 лимфоцити (само за ocrelizumab)	✓	✓	✓
CRP в цифрово изражение	✓	✓	✓
TSH(за interferon beta-1a, interferon beta-1b и само за alemtuzumab – контрол на всеки 3 месеца до 48 месеца след последната инфузия))	✓	при абнормно изходно ниво за IFN-1β	
ASAT(не за glatiramer acetate)	✓	✓	✓
ALAT(не за glatiramer acetate)	✓	✓	✓
Урея (не за glatiramer acetate)	✓	✓	✓
Креатинин (не за glatiramer acetate) (за alemtuzumab – ежемесечен контрол до 48 месеца след последната инфузия)	✓	✓	✓
Билирубин (за dimethyl fumarate, всички лекарствени продукти от втора линия и siponimod)	✓	✓	✓

Урина - белтък и седимент(за alemtuzumab – ежемесечен контрол до 48 месеца след последната инфузия)	✓	✓	✓
Консултация специалист очни болести(за fingolimod, poniesimod и siponimod)	✓		
Консултация специалист кардиолог(за fingolimod, poniesimod и siponimod)	✓		
ЕКГ мониториране до 6 час при започване на терапията (за fingolimod и poniesimod)	✓		
Сърдечна фреквенция(само за glatiramer acetate)	✓	✓	✓
Скрининг за хепатит В и С (за cladribine, ocrelizumab, ofatumumab и по преценка за останалите от втора линия) (за alemtuzumab –контрол до 48 месеца след последната инфузия)(за ocrelizumab, ofatumumab по преценка на 6 и 12 месеца)	✓	✓	✓
Скрининг за туберкулоза (за cladribine,alemtuzumab, ocrelizumab, ofatumumab и по преценка за останалите от втора линия)	✓	✓	✓
Скрининг за HIV (за ocrelizumab, ofatumumab и по преценка за останалите от втора линия) (за ocrelizumab, ofatumumab по преценка на 6 и 12 месеца)	✓	✓	✓
Скрининг за HPV (по преценка)			
Антитела срещу VZV(за fingolimod, cladribine, alemtuzumab, poniesimod и siponimod)	✓		
Антитела срещу EBV(само за alemtuzumab)	✓		
Антитела срещу JCV(за natalizumab)	✓		
Генетично изследване за определяне на генотипа по CYP2C9(само за siponimod)	✓		
Изследване на евокирани слухови и зрителни потенциали(само за лекарствени продукти от първа линия)	✓		
Ликворно изследване(за ocrelizumab при първично-прогресиращи пациенти, а за започване с лекарствени продукти от първа линия при необходимост за подкрепа на диагнозата)	✓		

III. ОБЩИ ИЗИСКВАНИЯ

1. **Възрастовата граница** се изчислява в навършени години - т.е. включително към датата на издаване на протокола от специализираната комисия.
 2. При назначаване на терапия по протокол задължително се съобразяват възрастовите ограничения, съгласно кратката характеристика на съответния лекарствен продукт, утвърдена по реда на ЗЛПХМ.
 3. НЗОК не заплаща лечение извън указаната възрастова граница в кратката характеристика на продукта.
 4. НЗОК не заплаща лечение с дози над максимално разрешените по кратка характеристика на продукта.
 5. В случай на настъпила подозирана нежелана лекарствена реакция, лекарят уведомява ИАЛ по реда на чл. 184 от ЗЛПХМ. Копие от съобщението се прилага/описва към/в медицинската документация на ЗОЛ при кандидатстване за лечение.
 6. **Всеки е-протокол се издава** въз основа на издаден медицински документ: „Амбулаторен лист“ от специалист – изпълнител на СИМП или от специализирана комисия в ЛЗБП на основание АПр № 38 „Определяне на план на лечение и проследяване на терапевтичния отговор при пациенти, получаващи скъпоструващи лекарствени продукти по реда на чл. 78, т. 2 ЗЗО“.
- Екземпляр на хартиен носител от амбулаторния лист или АПр № 38 „Определяне на план на лечение и проследяване на терапевтичния отговор при пациенти, получаващи скъпоструващи лекарствени продукти по реда на чл. 78, т. 2 ЗЗО“, който е основание за издаване на протокол, подписан от лекаря специалист/специализирана комисия и ЗОЛ (родител, настойник/приемен родител), се води по ред, определен от лечебното заведение и се съхранява в кабинета на лекаря/комисията.
7. При издаване на Е-протокол по реда на експертизата по чл.78, т.2 от ЗЗО, отпада необходимостта да се предоставят и съхраняват приложение №1 и приложение №3 от настоящите „Изисквания на НЗОК“.
 8. Издаването на Е-протокол се осъществява в съответствие със съвместни „Указания за работа с подаден по електронен път протокол IA/IB/IC (е-протокол)“, между Националната здравноосигурителна каса и Български лекарски съюз за прилагане на Националния рамков договор за медицинските дейности.

Настоящите изисквания са утвърдени от управителя на НЗОК след Решение № РД-НС-04-97/13.09.2024г. на Надзорния съвет на НЗОК и предварително съгласуване с БЛС, на основание чл.51, ал.10 във вр. с ал.8 от Правилника за устройството и дейността на Националната здравноосигурителна каса. Изискванията влизат в сила от датата на обнародването им в „Държавен вестник“ и отменят действащите изисквания, в сила от 25.08.2023г. на основание решение № РД-НС-04-56/11.08.2023г.

ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ С ИЗИСКВАНИЯТА ЗА ЗАПОЧВАНЕ/ ПРОДЪЛЖАВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

.....
 Аз долуподписаният/ата

.....
 след като се запознах с цялата ми предоставена информация и целта на лечението с лекарствения продукт..... и след като получих изчерпателни отговори на поставените от мен въпроси, декларирам че:

1. През последните пет години ми е провеждано инвазивно лечение - венозна мозъчна балонна ангиопластика или стентирание.

ДА

НЕ

2. Нямам ритъмни и проводни нарушения.
3. Не съм прекарал/а херпес зостер енцефалит.
4. Ще спазвам препоръчаната ми схема на лечение и периодичност на контролните прегледи.
5. Редовно ще се явявам на контролни прегледи и няма да променям самоволно или под друго внушение назначената ми терапия.
6. При преустановяване на лечението по причини, произтичащи от решението на Комисията за експертизи в РЗОК и/или Комисията по чл. 78, т.2 от ЗЗО, ще уведомя незабавно личния си лекар.
7. При неспазване на посочените условия лечението ми с упоменатия лекарствен продукт ще бъде прекратено и няма да имам претенции към НЗОК.