Załącznik B.14.

**LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD-10: C92.1)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| W ramach programu lekowego chorym na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę szpikową albo chorym z nietolerancją *imatynibu* udostępnia się terapie:   * + - 1. *nilotynibem,*       2. *bosutynibem,*       3. *ponatynibem,*       4. *asciminibem*,   zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.   1. **Kryteria kwalifikacji**   Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii.   * 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**      + 1. wiek 18 lat i powyżej;        2. stan sprawności 0-2 według skali ECOG;        3. rozpoznanie przewlekłej białaczki szpikowej z udokumentowaną obecnością genu *BCR-ABL1* lub chromosomu Filadelfia (Ph+);        4. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;        5. brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;        6. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.   W ramach programu lekowego nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji, jeśli stwierdza się oporność na te leki.  W przypadku nietolerancji inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji możliwe jest zastosowanie 3 inhibitorów drugiej generacji.  W przypadku ciąży lub karmienia piersią należy postępować zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku oraz aktualnymi rekomendacjami European LeukemiaNet lub PALG (Polish Adult Leukemia Group).   * 1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**      1. ***nilotynibem* lub *bosutynibem* – w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej lub akceleracji**         1. przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej lub akceleracji;         2. stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym leczenie *imatynibem*;         3. wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:            1. oporność na leczenie *imatynibem* oraz obecność mutacji innej niż T315I,   lub   * + - * 1. brak remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia *imatynibem*,   lub   * + - * 1. brak częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% IS (MR1) w 6 miesiącu leczenia *imatynibem*,   lub   * + - * 1. brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >1% IS (MR2) po 12 miesiącach leczenia *imatynibem*,   lub   * + - * 1. utrata osiągniętej wcześniej odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej lub większej molekularnej MR3 (tj. po utracie odpowiedzi- BCR-ABL >0,1% IS),   lub   * + - * 1. progresja choroby,   lub   * + - * 1. nietolerancja leczenia *imatynibem*,   lub   * + - * 1. wcześniejsze leczenie przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, po których wystąpiła nietolerancja lub niepowodzenie leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami European LeukemiaNet lub PALG (Polish Adult Leukemia Group).     1. ***bosutynibem* – w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej w fazie kryzy blastycznej**        1. przewlekła białaczka szpikowa w fazie kryzy blastycznej;        2. wcześniejsze leczenie imatynibem lub innym inhibitorem kinazy tyrozynowej, po którym wystąpiła nietolerancja lub niepowodzenie leczenia zgodnie z rekomendacjami European LeukemiaNet lub PALG (Polish Adult Leukemia Group).     2. ***ponatynibem***         1. przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej lub akceleracji lub kryzy blastycznej;        2. stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym leczenie *imatynibem*;        3. wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:           1. oporność na leczenie *imatynibem* związana z wykrytą mutacją T315I   lub   * + - * 1. wcześniejsze leczenie przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, po których wystąpiła nietolerancja lub niepowodzenie leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami European LeukemiaNet lub PALG (Polish Adult Leukemia Group).     1. ***asciminibem***        1. przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej;        2. stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia;        3. wcześniejsze leczenie przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, po których wystąpiła nietolerancja lub niepowodzenie leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami European LeukemiaNet lub PALG (Polish Adult Leukemia Group).   Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:   * + - 1. *nilotynibem* – można rozważyć odstawienie leczenia u pacjenta, który uzyskał trwałą głęboką odpowiedź molekularną (≥MR4) oraz spełnione są łącznie następujące warunki:          1. w pierwszej linii leczenia zastosowano *imatynib*,          2. leczenie *nilotynibem* trwało przynajmniej 3 lata, a głęboka odpowiedź molekularna na leczenie *nilotynibem* utrzymuje się przez minimum jeden rok przed planowanym odstawieniem leczenia,   W przypadku utraty większej odpowiedzi molekularnej (MMR, MR3 tj. po utracie odpowiedzi BCR-ABL jest >0,1% IS) powinno zostać wznowione leczenie *nilotynibem* w ciągu 4 tygodni od utraty MMR.  W przypadku, gdy pacjent nie toleruje procesu odstawienia leku, możliwy jest powrót do leczenia *nilotynibem*.  W przypadku stwierdzenia oporności na dwie linie leczenia, jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a świadczeniobiorca jest kandydatem do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, należy wszcząć procedurę kwalifikacji do transplantacji.   1. **Kryteria wyłączenia z programu (występujące podczas leczenia ostatnim z możliwych do zastosowania inhibitorów, w przypadku chorych, u których zastosowano wszystkie dostępne terapie zgodnie z zapisami programu lekowego) lub kryteria zmiany inhibitora kinazy tyrozynowej**    * + 1. progresja choroby w trakcie leczenia wyrażająca się:           1. utratą odpowiedzi hematologicznej,   lub   * + - * 1. utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej,   lub   * + - * 1. zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorcy z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita,   lub   * + - * 1. utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej   lub   * + - * 1. pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph+) lub nowych mutacji domeny kinazy ABL;       1. brak odpowiedzi hematologicznej po 3 miesiącach stosowania leku;       2. brak minimalnej odpowiedzi cytogenetycznej (tj. sytuacja, w której odsetek komórek Ph(+) w szpiku >95%) po 3 miesiącach stosowania leku;       3. brak częściowej cytogenetycznej odpowiedzi (tj. sytuacja, w której odsetek komórek Ph(+) w szpiku >35%) lub BCR-ABL1 >10% IS (MR1) po 6 miesiącach stosowania leku;       4. brak redukcji BCR-ABL1 do <1% IS po 12 miesiącach stosowania leku;       5. znalezienie dawcy i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych u danego świadczeniobiorcy;       6. wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;       7. wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;       8. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;       9. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. | 1. **Dawkowanie leków**    1. **nilotynib**   Zalecana dawka *nilotynibu* wynosi 400 mg podawana doustnie dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg).  Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin.   * 1. **bosutynib**   Zalecana dawka *bosutynibu* wynosi 500 mg podawana doustnie raz na dobę.  Zwiększenie dawki do 600 mg raz na dobę jest dozwolone u pacjenta, u którego nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym w sytuacji:   * + - 1. nieosiągnięcia całkowitej odpowiedzi hematologicznej do tygodnia 8,       2. nieosiągnięcia całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej do tygodnia 12.   1. **ponatynib**   Zalecana dawka początkowa *ponatynibu* wynosi:   * + - 1. 45 mg podawana doustnie raz na dobę – u pacjenta z mutacją T315I, mutacjami złożonymi lub progresją przewlekłej białaczki szpikowej do fazy akceleracji lub fazy kryzy blastycznej,       2. 30 mg lub 15 mg podawana doustnie raz na dobę – u pacjenta nietolerującego uprzedniego leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych lub z opornością i współistniejącym podwyższonym ryzkiem powikłań w układzie sercowo-naczyniowym.   U świadczeniobiorcy, który osiągnął przynajmniej częściową odpowiedź cytogenetyczną (odsetek komórek Ph(+) w szpiku <35%) lub BCR-ABL <10% IS (MR1), można zredukować dawkę *ponatynibu* do 30 mg lub 15 mg raz na dobę, w zależności od głębokości odpowiedzi i tolerancji leczenia.   * 1. **asciminib**   Zalecana dawka *asciminibu* wynosi 40 mg podawana doustnie dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 80 mg).  Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin.   1. **Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje**   Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. badanie cytogenetyczne szpiku lub badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL;        2. morfologia krwi z rozmazem;        3. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);        4. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);        5. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;        6. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;        7. badanie cytogenetyczne krwi (opcjonalnie);        8. badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie);        9. badanie mutacji domeny kinazy ABL w przypadku oporności na poprzednio stosowany inhibitor kinazy tyrozynowej;        10. dodatkowo w przypadku terapii *nilotynibem* lub *ponatynibem*:            1. oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi,            2. oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi,            3. oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi,            4. oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi,            5. oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi;        11. dodatkowo w przypadku terapii *asciminibem* – oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi. 2. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**   Badania wykonywane raz w miesiącu, a po uzyskaniu całkowitej remisji hematologicznej co 3 miesiące:   * + - 1. morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia);       2. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);       3. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);       4. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;       5. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;       6. dodatkowo w przypadku terapii *ponatynibem*, *asciminibem* – oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi;       7. dodatkowo w przypadku terapii *nilotynibem* lub *ponatynibem* (dotyczy tylko chorych z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem):          1. oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi,          2. oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi,          3. oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi,          4. oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi.  1. **Monitorowanie skuteczności leczenia**   Badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia należy wykonać zgodnie z aktualnymi rekomendacjami:   * + - 1. badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne\* – co 3 miesiące do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej – CCyR lub BCR-ABL <1% IS (MR2), a następnie ilościowe badanie molekularne\* co 3 miesiące.   Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.  Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.  Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.   * 1. **Monitorowanie w fazie odstawienia leczenia *nilotynibem* u pacjentów z uzyskaną trwałą głęboką odpowiedzią molekularną (≥MR4)**   Badania wykonywane nie rzadziej niż co 4 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy od odstawienia *nilotynibu*, następnie co 6 tygodni przez kolejne 6 miesięcy, a później co 3 miesiące:   * + - 1. morfologia krwi z rozmazem;       2. ilościowe badanie molekularne\* (liczba kopii transkryptu BCR-ABL1).   1. **Monitorowanie po wznowieniu leczenia *nilotynibem* u pacjentów, którzy utracili większą odpowiedź molekularną (MMR) w trakcie fazy odstawienia leczenia *nilotynibem***   Badania wykonywane co 4 tygodnie do czasu odzyskania MMR, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące:   * + - 1. morfologia krwi z rozmazem;       2. ilościowe badanie molekularne\* (liczba kopii transkryptu BCR-ABL1).  1. **Monitorowanie programu**    * + 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;        2. uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:           1. odpowiedź całkowita hematologiczna (CHR),           2. odpowiedź cytogenetyczna:   całkowita (CCyR),  częściowa (PCyR),  mniejsza (mCyR),  minimalna (minCyR),  brak odpowiedzi (nCyR),   * + - * 1. odpowiedź molekularna:   większa (MMR, MR3),  głęboka (MR4 lub MR4,5 lub MR 5),   * + - * 1. progresja choroby (PD),         2. przeżycie bez progresji choroby (PFS),         3. przeżycie całkowite (OS);       1. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.       2. \*badania wykonywane wyłącznie w laboratoriach, które uzyskały certyfikat standaryzacji oznaczania genu BCR/ABL wydawany przez PALG (Polish Adult Leukemia Group) lub Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka. |