Załącznik B.14.

LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ (ICD-10 C 92.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych imatinibem **1.1 Kryteria kwalifikacji** Świadczeniobiorcy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) spełniający następujące kryteria: 1) w fazie przewlekłej: a) dotychczas leczeni imatinibem, którzy osiągnęli co najmniej częściową remisję cytogenetyczną po 1 roku leczenia, b) dotychczas leczeni imatinibem, którzy osiągnęli całkowitą remisję cytogenetyczną najpóźniej po 18 miesiącach leczenia;, c) nowo zdiagnozowani - świeżo rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa, w trakcie przedłużającego się poszukiwania dawcy szpiku d) wcześniej leczeni hydroksykarbamidem lub interferonem bez uzyskania remisji cytogenetycznej lub z udokumentowaną silną nietolerancją leczenia (III i IV stopień toksyczności według WHO), e) po alogenicznej transplantacji szpiku kostnego, u których wystąpiła wznowa choroby; 2) w fazie przyspieszonej: świadczeniobiorcy wcześniej leczeni bez wykorzystania imatinibu; 3) w fazie kryzy blastycznej: świadczeniobiorcy wcześniej leczeni bez wykorzystania imatinibu. **1.2 Kryteria wyłączenia** 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na imatinib; 2) toksyczność według WHO powyżej 2, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych działań niepożądanych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych działań niepożądanych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość). 3) stan sprawności według WHO 3-4; 4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku (brak remisji	**1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych imatinibem** Zalecane dawkowanie imatinibu u świadczeniobiorców **w fazie przewlekłej** PBSz wynosi 400 mg/dobę. Faza przewlekła jest definiowana jako stan, który spełnia wszystkie podane kryteria: liczba blastów we krwi i szpiku jest poniżej 15%, liczba leukocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej jest poniżej 20%, a liczba płytek jest powyżej 100 x 10^9/l. W razie wydłużania czasu uzyskiwania remisji cytogenetycznej lub niewielkiego nawrotu cytogenetycznego możliwe jest przejściowe zwiększenie dawki imatinibu w fazie przewlekłej do 600 mg/dobę. Zalecane dawkowanie imatinibu u świadczeniobiorców **w fazie przyspieszonej** wynosi 600 mg/dobę. Faza akceleracji jest definiowana jako stan, który spełnia którekolwiek z podanych kryteriów: odsetek blastów we krwi i szpiku jest większy bądź równy 15% ale poniżej 30%, liczba blastów i promielocytów we krwi i szpiku jest większa bądź równa 30% (pod warunkiem, że liczba blastów jest mniejsza niż 30%), liczba leukocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej jest większa bądź równa 20%, liczba płytek jest mniejsza niż 100 x 10^9/l i jest nie związana z leczeniem. W fazie akceleracji zwiększenie dawki do 800 mg/dobę (podawanych w dwóch dawkach po 400 mg) może	**1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych imatinibem** **1.1 Badania przy kwalifikacji** a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina, e) fosfataza alkaliczna granulocytów, f) badania ogólne moczu, g) badanie cytogenetyczne szpiku, h) badanie cytogenetyczne krwi, i) badanie cytologiczne szpiku, j) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL (opcjonalnie), k) USG wątroby i śledziony. **1.2 Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej imatinibem:** Raz w miesiącu, przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co 90 dni a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina, e) badanie cytogenetyczne szpiku lub krwi obwodowej. Badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku: co pół roku przez pierwszy rok, następnie, po uzyskaniu całkowitej remisji cytogenetycznej, co rok. Badanie ilościowe PCR: po uzyskaniu całkowitej remisji

hematologicznej, brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %); 5) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy; 6) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym. **2. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dzieci Imatinibem** **2.1 Kryteria kwalifikacji** Do leczenia imatinibem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) spełniający następujące kryteria: 1) w fazie przewlekłej: a) dotychczas leczeni imatinibem, którzy osiągnęli co najmniej częściową remisję cytogenetyczną po 1 roku leczenia, b) dotychczas leczeni imatinibem, którzy osiągnęli całkowitą remisję cytogenetyczną najpóźniej po 18 miesiącach leczenia;, c) nowo zdiagnozowani - świeżo rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa w trakcie przedłużającego się poszukiwania dawcy szpiku, d) wcześniej leczeni hydroksykarbamidem lub interferonem bez uzyskania remisji cytogenetycznej lub z udokumentowaną silną nietolerancją leczenia (III i IV stopień toksyczności według WHO), e) po alogenicznej transplantacji szpiku kostnego, u których wystąpiła wznowa choroby; 2) w fazie przyspieszonej: świadczeniobiorcy wcześniej leczeni bez wykorzystania imatinibu; 3) w fazie kryzy blastycznej: świadczeniobiorcy wcześniej leczeni bez wykorzystania imatinibu. **2.2 Kryteria wyłączenia** 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na imatinib; 2) toksyczność według WHO powyżej 2, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych (ciężka	nastąpić w następujących przypadkach: a) postęp choroby, b) brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia, c) utrata osiągniętej wcześniej odpowiedzi hematologicznej. Zalecane dawkowanie imatinibu **w fazie kryzy blastycznej** wynosi 800 mg/dobę. Kryza blastyczna jest definiowana jako stan, w którym odsetek blastów w szpiku lub krwi obwodowej przekracza 30%. **2. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dzieci imatinibem** Dawkowanie u dzieci należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2 pc.). U dzieci **w fazie przewlekłej i fazach zaawansowanych** zaleca się dawkę 340 mg/m^2 pc. na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 800 mg). Produkt można podawać w postaci jednej dawki na dobę lub można podzielić dawkę dobową na dwie części - jedną podawaną rano i drugą wieczorem. U dzieci, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia spowodowane białaczką można rozważyć zwiększenie dawki z 340 mg/m^2 pc do 570 mg/m^2 pc na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 800 mg) w następujących przypadkach: a) postęp choroby (na każdym jej etapie); b) brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; c) brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; d) utrata osiągniętej wcześniej odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej. **3.Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u**	cytogenetycznej co 90 dni. W razie niemożności wykonania badania ilościowego, badanie jakościowe PCR. **2. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dzieci Imatinibem** **2.1 Badania przy kwalifikacji** a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina, e) fosfataza alkaliczna granulocytów, f) badania ogólne moczu, g) badanie cytogenetyczne szpiku, h) badanie cytogenetyczne krwi, i) badanie cytologiczne szpiku, j) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL (opcjonalnie), k) USG wątroby i śledziony. **2.3 Monitorowanie leczenia** Raz w miesiącu przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co 90 dni: a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina, e) fosfataza alkaliczna granulocytów, f) badania ogólne moczu. Raz w miesiącu przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co 90 dni - badanie ilościowe PCR (BCR-ABL/ABL ratio). Co 90 dni - badanie cytogenetyczne szpiku. Co 90 dni - USG jamy brzusznej. Co 180 dni - badanie histologiczne szpiku. **3. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem** **3.1 Badania przy kwalifikacji**

neutropenia lub małopłytkowość) działań niepożądanych; 3) stan sprawności według WHO 3-4; 4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku: - brak remisji hematologicznej, - brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %); 5) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy; 6) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym. **3. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem** **3.1. Kryteria kwalifikacji** 1) rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+); 2) wiek: powyżej 18 roku życia; 3) stan ogólny według WHO 0-2; 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni imatinibem: a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315l, b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatynibem, c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej w 6 miesiącu leczenia imatynibem d) u których brak jest odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia imatynibem, e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną, f) ze stwierdzoną progresją choroby, g) nietolerujący imatinibu h) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni dazatynibem w ramach terapii niestandardowej, u których uzyskano co najmniej całkowitą odpowiedź hematologiczną;	**dorosłych dazatynibem** Zalecana dawka początkowa produktu w przewlekłej fazie PBSz wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie. Zalecana dawka początkowa dazatynibu w zaawansowanych fazach choroby wynosi 140 mg raz na dobę, podawane doustnie. Zaawansowane fazy PBSz obejmują fazę akceleracji, fazę przełomu blastycznego, który może być mieloblastyczny lub limfoblastyczny. Podobnie jest traktowana ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem filadelfijskim (Ph+ALL) W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy dawkę leku zmniejszyć do 80 mg na dobę, Nie wolno rozkruszać lub dzielić tabletek, muszą one być połykane w całości, niezależnie od posiłków. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla świadczeniobiorcy z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu .Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a świadczeniobiorcy znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku **4. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych nilotynibem** Zaleca się podawanie dawki 800 mg nilotynibu na dobę, podawanej w dwóch dawkach po 400 mg co około 12 godzin. Nilotynib należy przyjmować na czczo. Nie należy spożywać posiłków na dwie godziny przed i jedną godzinę po przyjęciu leku. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania nilotynibu przez	a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina, e) fosfataza alkaliczna granulocytów, f) badania ogólne moczu, g) badanie cytogenetyczne szpiku, h) badanie cytogenetyczne krwi, i) badanie cytologiczne szpiku, j) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL (opcjonalnie), k) USG wątroby i śledziony. **3.3 Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem** Pierwsze 2 miesiące leczenia- co 7 dni, następnie co 30 dni (po uzyskaniu remisji hematologicznej co 90 dni): a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina. Badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku: co 90 dni przez pierwszy rok, następnie co pół roku. Badanie ilościowe PCR: po uzyskaniu całkowitej remisji cytogenetycznej co 90 dni. **4. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem** **4.1 Badania przy kwalifikacji** a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina, e) fosfataza alkaliczna granulocytów, f) badania ogólne moczu, g) badanie cytogenetyczne szpiku, h) badanie cytogenetyczne krwi,

5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczeni nilotynibem nietolerujący nilotynibu lub z niepowodzeniem leczenia nilotynibem 6) świadczeniobiorcy w fazie kryzy blastycznej, którzy wcześniej nie otrzymywali dazatynibu, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib. W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib albo nilotynib) w oparciu o wskazania medyczne. **3.2 Kryteria wyłączenia** 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na dazatynib; 2) toksyczność według WHO powyżej 2, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych działań niepożądanych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych działań niepożądanych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość); 3) stan sprawności według WHO 3-4; 4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku -brak remisji hematologicznej, -brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %); 5) brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach 6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy; 7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym. 8) toksyczność hematologiczna lub pozahematologiczna w stopniu 3 lub 4 - która przejawia się pomimo przerw w leczeniu **4. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem** **4.1. Kryteria kwalifikacji** 1) rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+); 2) wiek powyżej 18 roku życia; 3) stan ogólny według WHO 0-2;	pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego	i) badanie cytologiczne szpiku, j) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL (opcjonalnie), k) USG wątroby i śledziony. **4.2 Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem** Raz w miesiącu (po uzyskaniu remisji hematologicznej co 90 dni): a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina. Badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku: co 90 dni przez pierwszy rok, następnie co pół roku. Badanie ilościowe PCR: po uzyskaniu całkowitej remisji cytogenetycznej co 90 dni.

4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni imatinibem: a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315l, b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatynibem, c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej w 6 miesiącu leczenia imatynibem d) u których brak jest odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia imatynibem, e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną, f) ze stwierdzoną progresją choroby, g) nietolerujący imatinibu, h) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni nilotynibem w ramach terapii niestandardowej, u których uzyskano co najmniej całkowitą odpowiedź hematologiczną; 5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczeni dazatynibem nietolerujący dazatynibu lub z niepowodzeniem leczenia dazatynibem. W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib albo nilotynib) w oparciu o wskazania medyczne. **4.2 Kryteria wyłączenia** 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na nilotynib; 2) toksyczność według WHO powyżej 2, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych działań niepożądanych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych działań niepożądanych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość); 3) stan sprawności według WHO 3-4; 4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku: - brak remisji hematologicznej, - brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %); 5) brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach; 6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu		

przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy; 7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.		