

Załącznik B.14.

**LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ (ICD-10 C 92.1)**

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p><b>1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</b></p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+);</li> <li>2) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>3) stan ogólny 0-2 według WHO;</li> <li>4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni imatinibem: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315I,</li> <li>b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatinibem,</li> <li>c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL &gt;10% IS w 6 miesiącu leczenia imatinibem</li> <li>d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR - ABL &gt; 1% IS po 12 miesiącach leczenia imatinibem,</li> <li>e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną lub większą molekularną – BCR-ABL&gt;0,1% IS,</li> <li>f) ze stwierdzoną progresją choroby,</li> <li>g) nietolerujący imatinibu;</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</b></p> <p>Zalecana dawka początkowa dazatynibu w przewlekłej fazie PBSz wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie.</p> <p>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).</p> <p>W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania dazatynibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><b>2. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem</b></p> <p>Zaleca się podawanie dawki 800 mg nilotynibu na dobę, podawanej w dwóch dawkach po 400 mg co około 12 godzin.</p>	<p><b>1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</b></p> <p><b>1.1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),</li> <li>b) AspAT, AlAT,</li> <li>c) kreatynina,</li> <li>d) bilirubina,</li> <li>e) fosfataza alkaliczna granulocytów,</li> <li>f) badania ogólne moczu,</li> <li>g) badanie cytogenetyczne szpiku lub badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL,</li> <li>h) badanie cytogenetyczne krwi (opcjonalnie),</li> <li>i) badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie),</li> <li>j) USG wątroby i śledziony.</li> </ol> <p><b>1.2. Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</b></p> <p>Co dwa tygodnie - przez 12 tygodni, a następnie co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),</li> <li>b) AspAT, AlAT,</li> <li>c) kreatynina,</li> <li>d) bilirubina.</li> </ol> <p>Badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej – CCyR (BCR-</p>

<p>5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczeni nilotynibem nietolerujący nilotynibu lub z niepowodzeniem leczenia nilotynibem</p> <p>6) świadczeniobiorcy w fazie kryzy blastycznej, którzy wcześniej nie otrzymywali dazatynibu, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib.</p> <p>W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib nilotynib albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.</p> <p><b>1.2 Kryteria wyłączenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na dazatynib;</li> <li>2) toksyczność powyżej 2 według WHO, 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);</li> <li>3) stan sprawności 3-4 według WHO;</li> <li>4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku:       <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak remisji hematologicznej,</li> <li>- brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %);</li> </ul> </li> <li>5) brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach - BCR-ABL&gt;1% IS;</li> <li>6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;</li> <li>7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30%</li> </ol>	<p>W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania nilotynibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><b>3. Leczenie przewlekłej białaczki bosutynibem</b></p> <p>Zaleca się podawanie dawki 500 mg bosutynibu raz na dobę. Zwiększenie dawki do 600 mg raz na dobę jest dozwolone u pacjentów, u których nie wystąpiły ciężkie ani długotrwałe działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym w sytuacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej do tygodnia 8;</li> <li>• nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej do tygodnia 12.</li> </ul> <p>W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania bosutynibu przez pewien czas lub zmniejszenie podawanej dawki zgodnie z zapisami zawartymi w ChPL leku Bosulif.</p>	<p>ABL&lt;1% IS) a następnie ilościowe badanie molekularne co 90 dni.</p> <p><b>2. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem</b></p> <p><b>2.1 Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),</li> <li>b) AspAT, AlAT,</li> <li>c) kreatynina,</li> <li>d) bilirubina,</li> <li>e) fosfataza alkaliczna granulocytów,</li> <li>f) badania ogólne moczu,</li> <li>g) badanie cytogenetyczne szpiku lub badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL,</li> <li>h) badanie cytogenetyczne krwi (opcjonalnie),</li> <li>i) badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie),</li> <li>j) USG wątroby i śledziony.</li> </ol> <p><b>2.2 Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem</b></p> <p>Raz w miesiącu (po uzyskaniu całkowitej remisji hematologicznej co 90 dni):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),</li> <li>b) AspAT, AlAT,</li> <li>c) kreatynina,</li> <li>d) bilirubina.</li> </ol> <p>Badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej – CCyR (BCR-ABL&lt;1% IS) a następnie ilościowe badanie molekularne co 90 dni.</p> <p><b>3. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem</b></p> <p><b>3.1. Badania przy kwalifikacji</b></p>
---	---	---

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.

### 1.3 Określenie czasu leczenia dazatynibem w programie

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a pacjenci znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku.

## 2. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem

### 2.1. Kryteria kwalifikacji

- 1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+);
- 2) wiek powyżej 18 roku życia;
- 3) stan ogólny 0-2 według WHO;
- 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni imatinibem:
  - a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315I,
  - b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatinibem,
  - c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% IS w 6 miesiącu leczenia imatinibem
  - d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR - ABL > 1% IS po 12 miesiącach leczenia imatinibem,

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina,
- e) badanie EKG,
- f) badanie cytogenetyczne szpiku,
- g) badanie cytologiczne szpiku,
- h) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL,
- i) badanie przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B.

### 3.2. Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem

Raz w miesiącu (po uzyskaniu całkowitej remisji hematologicznej co 90 dni):

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina.

Badanie EKG co 90 dni lub częściej w przypadkach uzasadnionych klinicznie.

Badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej CCyR lub BCR-ABL <1% [IS]\*(MR<sup>2</sup>), a następnie ilościowe badanie molekularne co 90 dni \*

### 4. Monitorowanie programu:

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego

- e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną lub większą molekularną – BCR-ABL>0,1% IS,
  - f) ze stwierdzoną progresją choroby,
  - g) nietolerujący imatinibu,
- 5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczeni dazatynibem nietolerujący dazatynibu lub z niepowodzeniem leczenia dazatynibem.

W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatinibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib nilotynib albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.

## 2.2 Kryteria wyłączenia

- 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na nilotynib;
- 2) toksyczność powyżej 2 według WHO, 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 3-4 według WHO;
- 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 całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach - BCR-ABL>1% IS;
- 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

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.

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.

### **2.3 Określenie czasu leczenia nilotynibem w programie**

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a pacjenci znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku.

## **3. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem**

### **3.1. Kryteria kwalifikacji**

- 1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+);
- 2) wiek powyżej 18 roku życia;
- 3) stan ogólny 0-2 według WHO;
- 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej lub akceleracji dotychczas leczenia imatinibem:
  - a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315I,
  - b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatinibem,
  - c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% [IS]\* (MR<sup>1</sup>) w 6 miesiącu leczenia imatinibem
  - d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >1% [IS]\*(MR<sup>2</sup>) po 12 miesiącach leczenia imatinibem,
  - e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną, cytogenetyczną lub większą

<p>odpowiedź molekularną - BCR-ABL &gt;0,1% [IS]* (MR<sup>3</sup>)</p> <p>f) ze stwierdzoną progresją choroby, g) nietolerujący imatinibu,</p> <p>5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których podczas leczenia nilotynibem lub dazatynibem, wystąpiła nietolerancja na nilotynib lub dazatynib (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group),</p> <p>6) świadczeniobiorcy w fazie kryzy blastycznej, którzy wcześniej nie otrzymywali bosutynibu, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group).</p> <p>W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib, nilotynib albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.</p> <p><b>3.2. Kryteria wyłączenia</b></p> <p>1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na bosutynib; 2) utrzymywanie się działań niepożądanych powyżej 2 stopnia wg. WHO pomimo czasowej przerwy w podawaniu leku i zmniejszenia dawki – zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego 3) stan sprawności 3-4 według WHO; 4) brak skuteczności leczenia po 3 miesiącach stosowania leku: - brak remisji hematologicznej, - brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są obecne komórki Ph(+), ale jest ich mniej niż 35 %); 5) brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach lub BCR-ABL &gt;1% [IS]* (MR<sup>2</sup>)</p>		
--	--	--

<p>6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;</p> <p>7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph+)</p> <p><b>3.3. Określenie czasu leczenia bosutynibem w programie</b></p> <p>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.</p> <p>Bosutynib należy stosować po rozpoznaniu oporności lub nietolerancji imatynibu w ramach drugiej i trzeciej linii leczenia. W ramach programu lekowego nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej drugiej generacji</p>		
--	--	--

\*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