

LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD-10 C 92.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> 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, 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 nilotynibem lub bosutynibem 	<p>1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</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>2. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem</p> <p>Zaleca się podawanie dawki 800 mg nilotynibu na dobę, podawanej w dwóch dawkach po 400 mg co około 12 godzin.</p>	<p>1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina, e) badanie cytogenetyczne szpiku lub badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL, f) badanie cytogenetyczne krwi (opcjonalnie), g) badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie), <p>1.2. Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</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"> a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina. <p>Badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej – CCyR lub BCR-ABL<1% IS, a następnie ilościowe badanie molekularne co 90 dni.</p> <p>2. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem</p>

- nietolerujący nilotynibu lub bosutynibu lub z niepowodzeniem leczenia nilotynibem lub bosutynibem
- 6) świadczeniobiorcy w fazie kryzy blastycznej, którzy wcześniej nie otrzymywali dazatynibu, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib lub bosutynib.

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

1.2 Kryteria wyłączenia

- 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na dazatynib;
- 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 lub 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 odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia

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.

3. Leczenie przewlekłej białaczki bosutynibem

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:

- nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej do tygodnia 8;
- nieosiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej do tygodnia 12.

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.

2.1 Badania przy kwalifikacji

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina,
- e) badanie cytogenetyczne szpiku lub badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL,
- f) badanie cytogenetyczne krwi (opcjonalnie),
- g) badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie),

2.2 Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem

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 cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej – CCyR lub BCR-ABL<1% IS, a następnie ilościowe badanie molekularne co 90 dni.

2.3 Monitorowanie przewlekłej białaczki szpikowej u pacjentów z uzyskaną trwałą głęboką odpowiedzią molekularną w fazie odstawienia leczenia

U spełniających kryteria pacjentów, u których odstawiono leczenie nilotynibem konieczne jest monitorowanie:

- a) liczby kopii transkryptów BCR-ABL,
- b) morfologii krwi z rozmazem

Badania należy wykonywać nie rzadziej niż co 4 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy od odstawienia nilotynibu,

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,

następnie co 6 tygodni przez kolejne 6 miesięcy, a później co 12 tygodni.

Po ponownym włączeniu leczenia u pacjentów, którzy utracili większą odpowiedź molekularną (MMR) w trakcie fazy odstawienia leczenia nilotynibem konieczne jest monitorowanie:

- a) liczby kopii transkryptów BCR-ABL,
 - b) morfologii krwi z rozmazem
- co 4 tygodnie do czasu odzyskania MMR, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące

Monitorowanie liczby i kopii transkryptów BCR-ABL musi być wykonywane za pomocą ilościowego badania molekularnego*

3. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej bosutynibem

3.1. Badania przy kwalifikacji

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina,
- e) badanie cytogenetyczne szpiku (opcjonalnie)
- f) badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie)
- g) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL,

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.

- 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 lub bosutynibem nietolerujący dazatynibu lub bosutynibu lub z niepowodzeniem leczenia dazatynibem lub bosutynibem.

W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, 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 lub BCR-ABL>1% IS;
- 6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;

Badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne: co 90 dni do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej CCyR lub BCR-ABL <1% [IS]*(MR²), 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 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.

- 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.

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.

Można rozważyć odstawienie leczenia u pacjentów, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (przynajmniej MR4.0) podczas leczenia nilotynibem, po wcześniejszym leczeniu imatynibem (pkt. 2.4).

2.4 Kryteria odstawienia leczenia nilotynibem u pacjentów, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (przynajmniej MR4.0) oraz warunki wznowienia leczenia

Można rozważyć zakończenie leczenia u pacjentów z PBSz w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia (Ph+) spełniających łącznie poniższe kryteria:

- 1) w pierwszej linii leczenia stosowano imatynib
- 2) leczenie nilotynibem przez co najmniej 3 lata,
- 3) w tym głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed planowanym odstawieniem leczenia.

Pacjenci z utratą większej odpowiedzi molekularnej (MMR): BCR-ABL >0,1% [IS]* powinni wznović leczenie nilotynibem w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty MMR.

W przypadku, gdy pacjent nie toleruje procesu odstawienia leku, możliwy jest powrót do leczenia nilotynibem.

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 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]* (MR¹) w 6 miesiącu leczenia imatinibem
 - d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >1% [IS]*(MR²) po 12 miesiącach leczenia imatinibem,
 - e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną, cytogenetyczną lub większą odpowiedź molekularną - BCR-ABL >0,1% [IS]* (MR³)
 - f) ze stwierdzoną progresją choroby,
 - g) nietolerujący imatinibu,
- 5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których podczas leczenia nilotynibem lub dazatynibem, wystąpiła nietolerancja na nilotynib lub dazatynib lub nieodpowiadający na leczenie nilotynibem

lub dazatynibem (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group),

- 6) świadczeniobiorcy w fazie kryzy blastycznej, którzy wcześniej nie otrzymywali bosutynibu, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib -lub dazatynib (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group).

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

3.2. Kryteria wyłączenia

- 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 >1% [IS]* (MR²)
- 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 dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej, pojawieniem

się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph+)

3.3. Określenie czasu leczenia bosutynibem w programie

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.

. 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 nilotynibu lub dazatynibu stosowanych w drugiej lub trzeciej linii leczenia można zastosować bosutynib jako kolejny inhibitor. W przypadku nietolerancji możliwe jest więc zastosowanie 3 inhibitorów drugiej generacji

*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