Załącznik B.114.

LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD-10: C92.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
W ramach programu lekowego chorym na ostrą białaczkę szpikową udostępnia się poniższe terapie, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami: **1) w 1. linii leczenia:** a) *leczenie midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (pacjenci z mutacją FLT3),* albo b) *leczenie gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (bez względu na status mutacji FLT3),* albo c) *leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (bez względu na status mutacji FLT3),* albo d) *leczenie iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną (pacjenci z mutacją IDH1);* **2) w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej albo indukującej i konsolidującej u chorych na ostrą białaczkę szpikową:** a) *leczenie azacytydyną doustną w monoterapii;* **3) w 2. i kolejnych liniach leczenia:** a) *leczenie gilterytynibem w monoterapii (pacjenci z mutacją FLT3).*	**1. Dawkowanie leków w terapii** **1.1.** ***midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*** ***1.1.1.*** **Leczenie indukujące** <u>Pierwszy cykl:</u> Midostauryna – zalecana dawka 50 mg doustnie dwa razy na dobę od 8. do 21. dnia cyklu. Daunorubicyna – dawka 60 mg/m^2 pc./dobę podawana w infuzji dożylnej w okresie od 1. do 3. dnia cyklu. Cytarabina – dawka 100-200 mg/m^2 pc./dobę podawana w ciągłej infuzji dożylnej w okresie od 1. do 7. dnia cyklu. <u>Drugi cykl:</u> Jeżeli pierwszy cykl indukujący nie pozwolił uzyskać całkowitej remisji zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet, możliwe jest podanie drugiego cyklu indukującego wraz z midostauryną (dawkowanie 2-go cyklu takie samo jak dla pierwszego cyklu lub z wyższymi dawkami cytarabiny).	**1. Badania przy kwalifikacji** **1.1. Badania przy kwalifikacji do 1. linii leczenia oraz do 2. i kolejnych linii leczenia ostrej białaczki szpikowej** 1) badania potwierdzające rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej (biopsja aspiracyjna szpiku, trepanobiopsja w przypadku suchej biopsji aspiracyjnej, badanie immunofenotypowe, badanie cytogenetyczne lub badania molekularne), w tym: a) potwierdzające obecność mutacji *FLT3* (wewnątrztandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]) – w przypadku terapii *midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną* oraz *gilterytynibem w monoterapii.* U chorych z opornością na leczenie, którzy kwalifikowani są do leczenia gliterytynibem możliwe jest uwzględnienie badania immunofenotypowego i badania mutacji *FLT3* wykonanych przed rozpoczęciem leczenia indukującego),

1. Kryteria kwalifikacji

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii.

1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji

1) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
2) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
3) stan sprawności według ECOG: 0-2, jeśli ECOG 2 wynika z aktywności ostrej białaczki przed rozpoczęciem leczenia 1. linii (za wyjątkiem kwalifikacji do terapii *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną* – pkt. 1.2.3.4.b oraz za wyjątkiem kwalifikacji do terapii *iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną* – pkt 1.2.4.5.b);
4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
5) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
7) brak zdiagnozowanej ostrej białaczki promielocytowej;
8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne ekspertów European LeukemiaNet;
9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii

1.1.2. **Leczenie konsolidujące**

U pacjentów, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję (CR) stosuje się od 3 do 4 cykli leczenia konsolidującego:

Midostauryna – zalecana dawka 50 mg doustnie dwa razy na dobę od 8. do 21. dnia każdego cyklu.

Pośrednie dawki cytarabiny – 1000-1500 mg/m^2 (500-1000 mg/m^2, jeśli chory ≥60 lat), w 3-godzinnym wlewie dożylnym, co 12 godzin w dniu 1., 2. i 3. lub w dniach 1., 3. i 5. każdego cyklu.

1.2. gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną

1.2.1. **Leczenie indukujące**

<u>Pierwszy cykl:</u>

Gemtuzumab ozogamycyny – zalecana dawka 3 mg/m^2 pc./dawkę (maksymalnie 1 fiolka 5 mg) podawana w infuzji w 1., 4. i 7. dniu. Gemtuzumab może być również stosowany w jednorazowym podaniu tylko w dniu 1. cyklu indukującego zgodnie z zaleceniami European LeukemiaNet.

Daunorubicyna – dawka 60 mg/m^2 pc./dobę podawana w infuzji dożylnej w okresie od 1. do 3. dnia.

Cytarabina – dawka 100-200 mg/m^2 pc./dobę podawana w ciągłej infuzji dożylnej w okresie od 1. do 7. dnia.

<u>Drugi cykl:</u>

Jeżeli konieczny jest drugi cykl leczenia

b) badanie immunofenotypowe potwierdzające ekspresję antygenu CD33 na komórkach blastycznych – w przypadku terapii *gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*,
c) potwierdzające obecność mutacji R132 w genie *IDH1* – w przypadku terapii *iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną*;

2) ocena stanu ogólnego (ECOG);
3) ocena chorób współistniejących (HCT-CI);
4) badania laboratoryjne:
   a) morfologia krwi z rozmazem,
   b) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi,
   c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
   d) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,
   e) oznaczenie stężenia sodu,
   f) oznaczenie stężenia potasu,
   g) oznaczenie stężenia wapnia,
   h) oznaczenie stężenia glukozy we krwi,
   i) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,
   j) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
   k) oznaczenie APTT,
   l) oznaczenie czasu protrombinowego (PT)

1.2.1. midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa; 3) udokumentowana obecność mutacji genu *FLT3* (wewnątrztandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]); 4) kwalifikowanie się pacjenta do intensywnej chemioterapii indukującej. ***1.2.2. gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*** 1) wiek 15 lat i powyżej; 2) nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa występująca *de novo* z ekspresją antygenu CD33 na komórkach blastycznych; 3) brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej; 4) kwalifikowanie się pacjenta do intensywnej chemioterapii indukującej; 5) potwierdzone cytogenetycznie korzystne lub pośrednie czynniki rokownicze (dopuszczalne jest włączenie do terapii indukującej chorych z niemożliwym do oceny ryzykiem cytogenetycznym wynikającym ze złej jakości materiału diagnostycznego, tj. braku podziałów komórkowych, pod warunkiem, że w badaniach molekularnych wykluczono u pacjenta obecność niekorzystnych czynników rokowniczych); 6) brak zdiagnozowanej ostrej białaczki szpikowej wtórnej (po zespole mielodysplastycznym [MDS; ang. myelodysplastic syndrom] lub przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych) oraz ostrej białaczki szpikowej zależnej od chemio- lub radioterapii. ***1.2.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*** 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa występująca *de novo* lub wtórna, zdiagnozowana w oparciu o obowiązujące kryteria WHO; 3) brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej (za wyjątkiem	indukującego, gemtuzumabu ozogamycyny nie należy podawać podczas tego cyklu. Podczas drugiego cyklu leczenia indukującego należy podawać wyłącznie daunorubicynę i cytarabinę w następującym zalecanym schemacie dawkowania: Daunorubicyna – dawka 60 mg/m^2 pc./dobę podawana w okresie od 1. do 2. dnia cyklu. Cytarabina – dawka 1000 mg/m^2 pc. (500-1000 mg/m^2, jeśli chory ≥60 lat) podawana w 3-godzinnym wlewie dożylnym, co 12 godzin w okresie od 1. do 3. dnia cyklu. ***1.2.2.*** **Leczenie konsolidujące** U pacjentów, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję (CR) stosuje się od 2 do 4 cykli leczenia konsolidującego: Gemtuzumab ozogamycyny – dawka 3 mg/m^2 pc./dawkę (maksymalnie 1 fiolka 5 mg) podawana w 1. dniu cyklu (maksymalnie do dwóch cykli). Pośrednie dawki cytarabiny – 1000-1500 mg/m^2 (500-1000 mg/m^2, jeśli chory ≥60 lat), w 3-godzinnym wlewie dożylnym, co 12 godzin w dniu 1., 2. i 3. lub w dniach 1., 3. i 5. każdego cyklu. ***1.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*** Wenetoklaks – podawany doustnie według poniższego schematu dawkowania: Dzień 1: 100 mg/dobę; Dzień 2: 200 mg/dobę;	lub INR, m) oznaczenie stężenia fibrynogenu, n) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 5) elektrokardiografia (EKG); 6) ECHO serca (do decyzji lekarza); 7) RTG klatki piersiowej (do decyzji lekarza); 8) punkcja lędźwiowa (tylko u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN); 9) dodatkowo w przypadku terapii *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*: a) oznaczenie eGFR, b) przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb); 10) dodatkowo w przypadku terapii *gilterytynibem w monoterapii:* a) oznaczenie stężenia magnezu, b) oznaczenie kinazy fosfokreatynowej, c) oznaczenie fosfatazy alkalicznej (ALP). **1.2. Badania przy kwalifikacji do leczenia podtrzymującego doustną azacytydyną** 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 3) badanie potwierdzające remisję choroby – biopsja aspiracyjna szpiku (badanie powinno być wykonane w ciągu nie więcej niż 2 tygodni poprzedzających rozpoczęcie

leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem, przygotowującego pacjenta do leczenia *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*); 4) niekwalifikowanie się do standardowej chemioterapii indukującej, definiowane jako: a) wiek 75 lat i powyżej, lub b) wiek 18-74 lat i obecność co najmniej jednego czynnika wymienionego poniżej: - ECOG 2 lub 3 (jeśli ECOG 2 wynika z obecności chorób współistniejących), - wcześniejsza zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia lub frakcja wyrzutowa ≤50% lub przewlekła, stabilna dławica piersiowa, - zdolność dyfuzji gazów w płucach - DLCO ≤ 65% lub pierwszosekundowa natężona pojemność wydechowa - FEV1 ≤ 65%, - klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do <45 ml/min, - umiarkowane zaburzenia czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny >1,5 do ≤3 ULN, - jakiekolwiek inne schorzenie uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii dające w skali indeksu chorób współistniejących (HCT-CI) ≥3 punktów lub w skali oceny podstawowych czynności życia codziennego (ADL) <6 punktów. ***1.2.4. iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną*** 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa; 3) brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej (za wyjątkiem leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem, przygotowującego pacjenta do leczenia); 4) udokumentowana obecność mutacji R132 w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (*IDH1*);	Dzień 3 i kolejne: 400 mg/dobę. W trakcie leczenia wenetoklaksem należy stosować profilaktykę zespołu rozpadu guza (TLS – Tumor Lysis Syndrome), zgodnie z opisem zawartym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. W przypadku jednoczesnego stosowania leków będących silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A należy zmodyfikować dawkę wenetoklaksu zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Azacytydyna – dawka 75 mg/m^2 pc. podawana podskórnie lub dożylnie w dniach od 1-7 każdego 28-dniowego cyklu, począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu. **1.4. *iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną*** Każdy cykl trwa 28 dni. Iwosydenib – zalecana dawka wynosi 500 mg (2 tabletki po 250 mg) podawana doustnie 1 raz na dobę. Leczenie iwosydenibem należy rozpocząć w dniu 1. cyklu 1. w skojarzeniu z azacytydyną. Azacytydyna – dawka 75 mg/m^2 pc. podawana podskórnie lub dożylnie 1 raz na dobę w dniach od 1. do 7. dnia każdego cyklu. ***1.5. azacytydyną doustną w monoterapii*** Azacytydyna – zalecana dawka 300 mg podawana doustnie 1 raz na dobę w dniach 1-14 każdego 28-dniowego cyklu. W przypadku nawrotu choroby, gdy odsetek	leczenia). **2. Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w przypadku terapii** ***2.1. midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*** 1) biopsja aspiracyjna szpiku wraz z oceną odpowiedzi na leczenie po pierwszym (oraz drugim, jeżeli był podany) cyklu indukującym; 2) morfologia krwi z rozmazem – co najmniej 2 razy w tygodniu w trakcie terapii indukującej, raz na tydzień w trakcie terapii konsolidującej, a także przed każdym cyklem konsolidującym lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi; 3) raz w tygodniu w trakcie terapii indukującej i konsolidującej, a także przed każdym cyklem konsolidującym lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia sodu, c) oznaczenie stężenia potasu, d) oznaczenie stężenia wapnia, e) oznaczenie stężenia glukozy we krwi, f) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, g) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),

5) niekwalifikowanie się do standardowej chemioterapii indukującej, definiowane jako: a) wiek 75 lat i powyżej, lub b) wiek 18-74 lat i obecność co najmniej jednego czynnika wymienionego poniżej: - ECOG 2 lub 3 (jeśli ECOG 2 wynika z obecności chorób współistniejących), - wcześniejsza zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia lub frakcja wyrzutowa ≤50% lub przewlekła, stabilna dławica piersiowa, - zdolność dyfuzji gazów w płucach - DLCO ≤ 65% lub pierwszosekundowa natężona pojemność wydechowa - FEV1 ≤ 65%, - klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do <45 ml/min, - umiarkowane zaburzenia czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny >1,5 do ≤3 ULN, - jakiekolwiek inne schorzenie uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii w ocenie lekarza prowadzącego. ***1.2.5. azacytydyną doustną w monoterapii*** 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) ostra białaczka szpikowa w potwierdzonej pierwszej całkowitej remisji lub potwierdzonej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej albo indukującej i konsolidującej; 3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub brak zgody pacjenta na taką procedurę. ***1.2.6. gilterytynibem w monoterapii*** 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) ostra białaczka szpikowa ze stwierdzoną:	blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym wynosi 5–15%, należy, po wykonaniu oceny klinicznej, rozważyć wydłużenie schematu dawkowania z 14 do 21 dni powtarzającego się 28-dniowego cyklu. Produktu leczniczego nie należy podawać dłużej niż 21 dni w ciągu każdego 28-dniowego cyklu. Azacytydyny doustnej nie należy podawać zamiennie z azacytydyną w formie wstrzyknięć. ***1.6. gilterytynibem w monoterapii*** Gilterytynib – zalecana dawka początkowa 120 mg podawana doustnie raz na dobę. W przypadku braku odpowiedzi (pacjent nie osiągnął CRc – złożonej całkowitej remisji) po 4 tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę do 200 mg raz na dobę, jeżeli leczenie jest tolerowane lub uzasadnione klinicznie. **2. Modyfikacja dawkowania leków** Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	h) oznaczenie APTT, i) oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 4) przed rozpoczęciem każdego cyklu lub częściej, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta – elektrokardiografia (EKG); ***2.2. gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*** 1) biopsja aspiracyjna szpiku wraz z morfologią krwi z rozmazem i oceną odpowiedzi na leczenie po każdym leczeniu indukującym i konsolidującym; 2) pomiędzy 10. a 14. dobą od podania ostatniej dawki gemtuzumabu ozogamycyny w cyklu indukującym i konsolidującym lub częściej, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta: a) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie APTT, d) oznaczenie czasu protrombinowego (PT) lub INR; 3) przed rozpoczęciem każdego cyklu lub częściej, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta – elektrokardiografia (EKG); ***2.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*** 1) biopsja aspiracyjna szpiku w celu oceny odpowiedzi na leczenie po 1 cyklu, a w

a) opornością na leczenie (brak całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną po co najmniej jednym cyklu terapii indukującej), lub b) nawrotem po leczeniu ostrej białaczki szpikowej - wymagane potwierdzenie w nawrocie obecności mutacji *FLT3*, tj. *FLT3*-ITD, *FLT3*-TKD/D835 lub *FLT3*-TKD/I836 z materiału ze szpiku kostnego lub krwi lub ogniska pozaszpikowego. W przypadku oporności choroby nie ma konieczności powtarzania badania mutacji *FLT3*. **1.3.** 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. **2. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii: ***2.1. midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*** 1) leczenie indukujące – to maksymalnie dwa cykle 28-dniowe (jeżeli pierwszy cykl indukujący nie pozwolił uzyskać całkowitej remisji zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet, możliwe jest podanie drugiego cyklu indukującego w połączeniu z midostauryną); 2) gdy osiągnięta zostanie całkowita remisja choroby zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet po jednym lub dwóch cyklach indukujących, kontynuacja leczenia w postaci leczenia konsolidującego – od 3 do 4 cykli leczenia po 28 dni każdy.		przypadku braku całkowitej remisji, ponowna biopsja po 2. cyklu, a następnie co 2 kolejne cykle aż do uzyskania całkowitej remisji. Po uzyskaniu całkowitej remisji kontrola hematologiczna zgodnie ze schematem monitorowania leczenia, a kolejna biopsja aspiracyjna szpiku w przypadku podejrzenia progresji; 2) przed pierwszym podaniem wenetoklaksu oraz przez okres dostosowania dawki: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu, e) oznaczenie stężenia fosforanów, f) oznaczenie stężenia wapnia, g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 3) po okresie dostosowywania dawki, przed każdym cyklem: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia potasu, d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);

U pacjentów będących biorcami allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplant – allo-HSCT) leczenie midostauryną należy przerwać 48 godzin przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego poprzedzającego allo-HSCT. ***2.2. gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*** 1) leczenie indukujące – to jeden cykl leczenia indukującego z zastosowaniem gemtuzumabu ozogamycyny; jeżeli pierwszy cykl indukujący nie pozwolił uzyskać całkowitej remisji zgodnie z wytycznymi European LeukemiaNet możliwe jest podanie drugiego cyklu indukującego, ale bez gemtuzumabu ozogamycyny; 2) po osiągnięciu całkowitej remisji choroby (zgodnie z wytycznymi European LeukemiaNet) po leczeniu indukującym, kontynuacja w postaci leczenia konsolidującego od 2 do 4 cykli leczenia (w tym do 2 cykli z gemtuzumabem ozogamycyny), u chorych z potwierdzonymi cytogenetycznie korzystnymi lub pośrednimi czynnikami rokowniczymi. Do rozważenia pominięcie gemtuzumabu w cyklu/cyklach konsolidujących celem zmniejszenia ryzyka choroby wenookluzyjnej wątroby (VOD), jeśli planowane jest przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. ***2.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*** 1) do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. ***2.4. iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną*** 1) do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. ***2.5. gilterytynibem w monoterapii***		**2.4. *iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną*** 1) biopsja aspiracyjna szpiku w celu oceny odpowiedzi na leczenie po 3 cyklach (±1 cykl) i po 6 cyklach (±1 cykl) oraz zawsze w przypadku podejrzenia progresji lub decyzji lekarza prowadzącego; 2) co najmniej 1 raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, raz na 2 tygodnie w drugim miesiącu leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczanie stężenia potasu w surowicy krwi, d) oznaczanie stężenia magnezu w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, f) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) co najmniej 1 raz w tygodniu przez pierwsze 3 tygodnie leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego cyklu, oraz dodatkowo w razie wskazań klinicznych – elektrokardiografia (EKG); ***2.5. azacytydyną doustną w monoterapii*** 1) biopsja aspiracyjna szpiku w przypadku podejrzenia nawrotu/progresji choroby lub

1) leczenie powinno być prowadzone do czasu, kiedy pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia gilterytynibem lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Odpowiedź na leczenie może być opóźniona, dlatego należy rozważyć kontynuowanie stosowania zaleconej dawki do 6 miesięcy, aby zapewnić czas na odpowiedź kliniczną (bez progresji choroby). U pacjentów będących biorcami allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplant – allo-HSCT) leczenie gliterytynibem należy przerwać na jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego poprzedzającego allo-HSCT. Kontynuacja leczenia gilterytynibem (tzw. terapia podtrzymująca) u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) nie jest możliwa w ramach programu lekowego. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) brak skuteczności terapii definiowany jako: a) brak uzyskania całkowitej remisji choroby zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet po maksymalnie dwóch cyklach leczenia indukującego (brak skuteczności terapii) albo progresja choroby zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet w trakcie stosowania terapii konsolidującej – w przypadku terapii *midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną* albo *gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną*, b) progresja choroby w trakcie leczenia – w przypadku terapii *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną* lub *iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną* lub *gilterytynibem w monoterapii* (pomimo zwiększenia dawki gilterytynibu); c) progresja choroby w trakcie leczenia (tj. ponad 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym) – w przypadku terapii *azacytydyną doustną w monoterapii*; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych		zgodnie ze wskazaniami medycznymi; 2) morfologia krwi z rozmazem – co drugi tydzień przez pierwsze 2 cykle leczenia (56 dni), a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia. W przypadku modyfikacji dawki leku konieczne dodatkowe monitorowanie morfologii co drugi tydzień przez następne 2 cykle leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi. ***2.6. gilterytynibem w monoterapii*** 1) biopsja aspiracyjna szpiku lub trepanobiopsja szpiku w przypadku suchej biopsji aspiracyjnej w pierwszym tygodniu 2. miesiąca, a następnie po 6 miesiącach leczenia; 2) w 3. tygodniu podawania leku, a następnie raz w miesiącu: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia potasu, d) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, e) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), f) oznaczenie stężenia magnezu,

leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 5) okres ciąży lub karmienia piersią; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego; 7) przeprowadzenie zabiegu przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) – w przypadku terapii *midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną* lub *gilterytynibem w monoterapii.*		g) oznaczenie kinazy fosfokreatynowej, h) oznaczenie fosfatazy alkalicznej (ALP); 3) w 2. i 3. tygodniu po rozpoczęciu leczenia oraz przed rozpoczęciem lub w pierwszym tygodniu każdego z trzech kolejnych miesięcy leczenia – elektrokardiografia (EKG). Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji. **3. 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: a) całkowita odpowiedź (CR), w tym CRh (CR z częściową odnową hematopoezy) i CRi (CR z niepełną odnową hematopoezy), b) częściowa odpowiedź (PR), c) choroba stabilna (SD), d) brak odpowiedzi (NR), e) progresja choroby (PD), f) przeżycie bez progresji choroby (PFS), g) przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) tj. niepowodzenia leczenia, nawrotu po remisji lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej – jedynie dla terapii *iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną*; h) przeżycie całkowite (OS); 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.