Załącznik B.115.

LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANE POSTACIE MASTOCYTOZY UKŁADOWEJ (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
W ramach programu lekowego dorosłym chorym na zaawansowane postacie mastocytozy układowej udostępnia się poniższe terapie, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami: 1) w 1. lub kolejnych liniach leczenia – *midostauryną;* 2) w 2. lub kolejnych liniach leczenia – *awaprytynibem.* **1. Kryteria kwalifikacji** Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii. **1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji** 1) rozpoznana agresywna mastocytoza układowa (ang. *aggressive systemic mastocytosis* – ASM), mastocytoza układowa ze współistniejącym nowotworem układu mieloidalnego lub chłonnego (ang. *systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm* – SM-AHN) lub białaczka mastocytowa (ang. *mast cell leukemia* – MCL) – zgodnie z aktualnymi kryteriami WHO (*World Health Organization*); 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) obecność co najmniej jednego z poniższych objawów	**1. Dawkowanie** **1.1. *midostauryna*** Zalecana dawka midostauryny wynosi 100 mg podawana doustnie dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin. Midostaurynę podaje się w 28-dniowych cyklach. **1.2. *awaprytynib*** Zalecana dawka awaprytynibu wynosi 200 mg podawana doustnie raz na dobę. Awaprytynib podaje się w 28-dniowych cyklach. **2. Modyfikacja dawkowania leków** Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu	**1. Badania przy kwalifikacji** 1) biopsja aspiracyjna szpiku z badaniem immunofenotypowym w kierunku obecności klonalnych komórek tucznych (CD2, CD25, CD117, ewentualnie CD30); 2) badanie molekularne w kierunku obecności mutacji D816V lub mutacji w innych krytycznych regionach w genie *KIT*; 3) trepanobiopsja szpiku z barwieniem na tryptazę; 4) ocena stanu ogólnego według skali ECOG; 5) badania laboratoryjne: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), e) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia sodu w surowicy krwi, g) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, h) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, i) oznaczenie stężenia glukozy we krwi,

wynikających z nacieku komórkami tucznymi: a) neutropenia <1x10^9/L lub niedokrwistość <10 g/dL lub małopłytkowość <100x10^9/L, b) powiększona wątroba z wodobrzuszem lub zwiększoną aktywnością transaminaz lub nadciśnieniem wrotnym, c) splenomegalia z hipersplenizmem, d) zaburzenia wchłaniania z hipoalbuminemią i ewentualną utratą wagi ciała, e) rozległe zmiany osteolityczne (≥2 cm) lub patologiczne złamania kości; 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 8) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń. **1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii – *midostauryna*** 1) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 2) brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego ASM, SM-AHN lub MCL lub po zastosowaniu wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego;	Leczniczego odpowiedniego leku.	j) oznaczenie stężenia albumin, k) oznaczenie APTT, l) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), m) oznaczenie stężenia fibrynogenu, n) oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy krwi, o) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 6) elektrokardiografia (EKG); 7) ECHO serca – w przypadku wywiadu kardiologicznego lub zmian w EKG. **2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia** 1) morfologia krwi z rozmazem: a) wykonywana przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu w pierwszym roku trwania terapii, następnie co 3 cykle w latach kolejnych – w przypadku terapii *midostauryną*, b) wykonywana co 2 tygodnie przez pierwsze 8 tygodni terapii, a następnie co 2-4 tygodnie zgodnie z zapisami w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego – w przypadku terapii *awaprytynibem*; 2) badania wykonywane przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu w pierwszym roku trwania terapii, następnie co 3 cykle w latach kolejnych: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia sodu w surowicy krwi,

3) nieobecność objawowej zastoinowej niewydolności serca. **1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii – *awaprytynib*** 1) stan sprawności 0-3 według skali ECOG; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego ASM, SM-AHN lub MCL; 3) liczba płytek krwi ≥50x10^9/L. 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. Pacjenci dotychczas zakwalifikowani do programu lekowego zgodnie z rozpoznaniem według klasyfikacji ICD-10: D47.9 mogą kontynuować leczenie w programie lekowym do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. **2. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) brak skuteczności terapii definiowany jako: a) brak uzyskania przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie po 3 cyklach terapii według zmodyfikowanych		e) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, g) oznaczenie stężenia glukozy we krwi, h) oznaczenie APTT, i) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), 3) elektrokardiografia (EKG) – w uzasadnionych przypadkach. **3. Monitorowanie skuteczności leczenia** **3.1. w przypadku ASM i SM-AHN:** 1) ocena szpiku za pomocą trepanobiopsji lub biopsji aspiracyjnej szpiku wraz z oceną immunofenotypową – badanie wykonywane po 3. cyklu leczenia, a następnie w zależności od potrzeb klinicznych, jednak nie rzadziej niż co 12 cykli; 2) oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy krwi – badanie wykonywane po 3. cyklu leczenia, a następnie co 3 cykle. **3.2. w przypadku MCL:** 1) ocena szpiku za pomocą trepanobiopsji lub biopsji aspiracyjnej szpiku wraz z oceną immunofenotypową – badanie wykonywane po 1. cyklu leczenia, a następnie w zależności od potrzeb klinicznych, jednak nie rzadziej niż co 12 cykli; 2) oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy krwi – badanie wykonywane po każdym cyklu leczenia przez pierwsze 6 cykli, a następnie co każde kolejne 3 cykle. **4. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych

kryteriów Valenta – w przypadku terapii *midostauryną*, lub b) progresja choroby w trakcie leczenia według zmodyfikowanych kryteriów IWG-MRT-ECNM (*modified International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment & European Competence Network on Mastocytosis*) – w przypadku terapii *midostauryną* lub *awaprytynibem*; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) okres ciąży lub karmienia piersią; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 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.		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), b) częściowa odpowiedź (PR), c) poprawa kliniczna (CI), d) choroba stabilna (SD), e) progresja choroby (PD), f) przeżycie bez progresji choroby (PFS), g) 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.