Załącznik B.14.

LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD-10: C92.1)

<table>
<tr><th colspan="3">ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</th></tr>
<tr><th>ŚWIADCZENIOBIORCY</th><th>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW
W PROGRAMIE</th><th>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE
W RAMACH PROGRAMU</th></tr>
<tr>
<td>W ramach programu lekowego chorym na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę szpikową albo chorym z nietolerancją imatynibu udostępnia się terapie:
1) ponatynibem,
2) asciminibem,
zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

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) wiek 18 lat i powyżej;
2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
3) rozpoznanie przewlekłej białaczki szpikowej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL1 lub chromosomu Filadelfia (Ph+);
4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
5) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie</td>
<td>1. Dawkowanie leków
1.1. ponatynib
Zalecana dawka początkowa ponatynibu wynosi:
1) 45 mg podawana doustnie raz na dobę – u pacjenta z mutacją T315I, mutacjami złożonymi lub progresją przewlekłej białaczki szpikowej do fazy akceleracji lub fazy kryzy blastycznej,
2) 30 mg lub 15 mg podawana doustnie raz na dobę – u pacjenta nietolerującego uprzedniego leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych lub z opornością i współistniejącym podwyższonym ryzkiem powikłań w układzie sercowo-naczyniowym.
U świadczeniobiorcy, który osiągnął przynajmniej częściową odpowiedź cytogenetyczną (odsetek komórek Ph(+) w szpiku <35%) lub BCR-ABL <10% IS (MR[1]), można zredukować dawkę ponatynibu do 30 mg lub 15 mg raz na dobę, w zależności od głębokości odpowiedzi i tolerancji leczenia.</td>
<td>1. Badania przy kwalifikacji
1) badanie cytogenetyczne szpiku lub badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL;
2) morfologia krwi z rozmazem;
3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
6) oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi;
7) badanie cytogenetyczne krwi (opcjonalnie);
8) badanie cytologiczne szpiku (opcjonalnie);
9) badanie mutacji domeny kinazy ABL w przypadku oporności na poprzednio stosowany inhibitor kinazy tyrozynowej;
10) dodatkowo w przypadku terapii ponatynibem:
a) oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi,
b) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi,
c) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi,
d) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi.

2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia
Badania wykonywane raz w miesiącu, a po uzyskaniu całkowitej</td>
</tr>
</table>

wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. W przypadku ciąży lub karmienia piersią należy postępować zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku oraz aktualnymi rekomendacjami European LeukemiaNet lub PALG (Polish Adult Leukemia Group). **1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii** **1.2.1. *ponatynibem*** 1) przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej lub akceleracji lub kryzy blastycznej; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia; 3) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków: a) oporność na uprzednie leczenie związana z wykrytą mutacją T315I lub b) wcześniejsze leczenie przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, po których wystąpiła nietolerancja lub niepowodzenie leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami European LeukemiaNet lub PALG (Polish Adult Leukemia Group). **1.2.2. *asciminibem*** 1) przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej; 2) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia; 3) wcześniejsze leczenie przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, po których wystąpiła nietolerancja lub niepowodzenie leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami European LeukemiaNet lub PALG (Polish Adult Leukemia Group).	**1.2. asciminib** Zalecana dawka *asciminibu* wynosi 40 mg podawana doustnie dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 80 mg). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin. **2. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje** Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	remisji hematologicznej co 3 miesiące: 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi; 6) dodatkowo w przypadku terapii *ponatynibem* (dotyczy tylko chorych z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem): a) oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi, b) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi, c) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi, d) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi. **3. Monitorowanie skuteczności leczenia** Badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia należy wykonać zgodnie z aktualnymi rekomendacjami: 1) badanie cytogenetyczne lub ilościowe molekularne* – co 3 miesiące do uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej – CCyR lub BCR-ABL <1% IS (MR^2), a następnie ilościowe badanie molekularne* co 3 miesiące. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.

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. W przypadku stwierdzenia oporności na dwie linie leczenia, jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a świadczeniobiorca jest kandydatem do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, należy wszcząć procedurę kwalifikacji do transplantacji. **3. Kryteria wyłączenia z programu lub kryteria zmiany inhibitora kinazy tyrozynowej** 1) progresja choroby w trakcie leczenia wyrażająca się: a) utratą odpowiedzi hematologicznej, lub b) utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, lub c) zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorcy z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, lub		**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) odpowiedź całkowita hematologiczna (CHR), b) odpowiedź cytogenetyczna: - całkowita (CCyR), - częściowa (PCyR), - mniejsza (mCyR), - minimalna (minCyR), - brak odpowiedzi (nCyR), c) odpowiedź molekularna: - większa (MMR, MR^{3}), - głęboka (MR^{4} lub $MR^{4,5}$ lub MR^{5}), d) progresja choroby (PD), e) przeżycie bez progresji choroby (PFS), f) przeżycie całkowite (OS); 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie

d) utratą dotychczasowej odpowiedzi cytogenetycznej lub e) pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym Filadelfia (Ph+) lub nowych mutacji domeny kinazy ABL; 2) brak odpowiedzi hematologicznej po 3 miesiącach stosowania leku; 3) brak minimalnej odpowiedzi cytogenetycznej (tj. sytuacja, w której odsetek komórek Ph(+) w szpiku >95%) po 3 miesiącach stosowania leku; 4) brak częściowej cytogenetycznej odpowiedzi (tj. sytuacja, w której odsetek komórek Ph(+) w szpiku >35%) lub BCR-ABL1 >10% IS (MR[1]) po 6 miesiącach stosowania leku; 5) brak redukcji BCR-ABL1 do <1% IS po 12 miesiącach stosowania leku; 6) znalezienie dawcy i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych u danego świadczeniobiorcy; 7) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 8) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 9) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 10) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ. 1) *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.