Załącznik B.145.

LECZENIE CHORYCH NA UKŁADOWĄ AMYLOIDOZĘ ŁAŃCUCHÓW LEKKICH (AL) (ICD-10: E85.8)

<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 układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) udostępnia się terapię:
1) w I linii leczenia: daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem,
zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

1. Kryteria kwalifikacji
1) wiek 18 lat i powyżej;
2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
3) uprzednio nieleczona układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL);
4) eGFR ≥ 20 ml/min/1,73m^2 pc.;
5) stężenie NT-proBNP ≤ 8 500 ng/l;
6) skurczowe ciśnienie krwi ≥ 90mmHg;
7) brak niewydolności serca w stopniu IIIB i IV wg klasyfikacji NYHA;
8) brak przeciwwskazań do stosowania leków (składowych schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego;
9) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</td>
<td>1. Dawkowanie leków
1.1. daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem
Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).
Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie. Maksymalny czas leczenia daratumumabem wynosi 24 cykle.
Bortezomib: zalecana dawka 1,3 mg/m^2 pc. podawana podskórnie w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu przez pierwsze 6 cykli.
Cyklofosfamid: zalecana dawka 300 mg/m^2 pc. podawana doustnie lub dożylnie (dawka maksymalna 500 mg) w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu przez pierwsze 6 cykli.
Deksametazon: zalecana dawka 40 mg (lub w zmniejszonej dawce 20 mg u pacjentów: w wieku > 70 lat lub ze wskaźnikiem masy ciała [BMI] <18,5 lub u pacjentów z hiperwolemią, źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją steroidów), podawana doustnie lub</td>
<td>1. Badania przy kwalifikacji
1) badania potwierdzające diagnozę układowej amyloidozy AL:
a) wykazanie amyloidu za pomocą barwienia dowolnego materiału tkankowego czerwienią Kongo,
b) bezpośrednie typowanie amyloidu wykazujące obecność fragmentów łańcuchów lekkich immunoglobulin,
c) wykazanie monoklonalnego rozrostu plazmocytów na podstawie stwierdzenia białka M (badanie elektroforezy i immunofiksacji białek surowicy i moczu) lub dysproporcji sFLC (badanie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy) lub obecności klonalnych plazmocytów w szpiku czy innych tkankach (badanie histopatologiczne lub cytometryczne);
2) ocena zajęcia narządowego – serce:
a) oznaczenie stężenia NT-proBNP,
b) oznaczenie stężenia troponiny T lub troponiny I,
c) pomiar wartości ciśnienia tętniczego,
d) badanie echokardiograficzne serca,
e) elektrokardiografia (EKG),
f) rezonans magnetyczny serca (jeśli jest wskazany);</td>
</tr>
</table>

10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 11) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 12) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 13) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 14) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. **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: 1) maksymalny czas terapii *daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem* w I linii leczenia wynosi 24 cykle (96 tygodni), w tym daratumumab z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem podawany jest przez 6 pierwszych cykli, natomiast przez kolejne 18 cykli daratumumab jest podawany w monoterapii.	dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu przez pierwsze 6 cykli. **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. Przed rozpoczęciem terapii zaleca się profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa HSV/VZV.	3) ocena zajęcia narządowego – wątroba: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST), c) oznaczenie stężenia fosfatazy zasadowej, d) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, e) ultrasonografia (USG) wątroby; 4) ocena zajęcia narządowego – nerki: a) pomiar ilości białka w dobowej zbiórce moczu, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie klirensu kreatyniny; 5) ocena zajęcia narządowego – inne narządy (jeśli klinicznie uzasadnione); 6) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 7) oznaczenie stężenia i stosunku wolnych łańcuchów lekkich kappa/lambda w surowicy krwi (sFLC); 8) pośredni test antyglobulinowy (test pośredni Coombs’a). **2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia** Badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;

3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia (po co najmniej 3 cyklach leczenia) definiowana jako: a) wystąpienie progresji hematologicznej (na podstawie stężenia białka M i sFLC), lub b) wystąpienie progresji narządowej (serca, nerek lub wątroby); 2) brak co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) po 6 cyklach leczenia; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6) okres ciąży lub karmienia piersią; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		6) oznaczenie klirensu kreatyniny; 7) oznaczenie stężenia NT-proBNP; 8) pomiar ilości białka w dobowej zbiórce moczu. **3. Monitorowanie skuteczności leczenia** Badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia należy wykonać po 3 i 6 cyklu leczenia, a następnie przy podejrzeniu utraty odpowiedzi lub progresji, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami: 1) oznaczenie stężenia białka M metodą elektroforezy i immunofiksacji białek surowicy i moczu; 2) oznaczenie stężenia i stosunku wolnych łańcuchów lekkich kappa/lambda w surowicy krwi (sFLC); 3) w przypadku zajęcia serca: oznaczenie stężenia NT-proBNP; 4) w przypadku zajęcia wątroby: a) oznaczenie stężenia fosfatazy zasadowej, b) ultrasonografia (USG) wątroby; 5) w przypadku zajęcia nerek: a) pomiar ilości białka w dobowej zbiórce moczu, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie klirensu kreatyniny; 6) dodatkowo inne badania w przypadku zajęcia narządu innego niż serce, wątroba lub nerki (jeśli klinicznie uzasadnione); 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. **4. 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 hematologiczna: - całkowita odpowiedź (CR), - bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR), - częściowa odpowiedź (PR), - brak odpowiedzi (NR), - progresja choroby (PD), b) odpowiedź narządowa (sercowa, nerkowa, wątrobowa – jeśli dotyczy), c) przeżycie bez progresji choroby (PFS), d) 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.