Załącznik B.81.

LECZENIE CHORYCH NA NOWOTWORY MIELOPROLIFERACYJNE Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
W ramach programu lekowego chorym na niżej wskazane nowotwory mieloproliferacyjne Filadelfia ujemne, Ph (-), udostępnia się terapie: 1) chorym na pierwotną mielofibrozę (PMF) lub mielofibrozę w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-PV MF) lub mielofibrozę w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (Post-ET MF): a) *ruksolitynibem* (chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej), b) *fedratynibem* (chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej lub byli wcześniej leczeni *ruksolitynibem*), c) *momelotynibem* (chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej lub byli wcześniej leczeni *ruksolitynibem* lub *fedratynibem*), 2) chorym na czerwienicę prawdziwą (PV): a) *ruksolitynibem* (chorzy z opornością lub nietolerancją na leczenie *hydroksymocznikiem*), zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. **1. Kryteria kwalifikacji** Muszą zostać spełnione łącznie wszystkie kryteria ogólne (1.1.) oraz	**1. Dawkowanie leku** **1.1. ruksolitynib** **1.1.1. w leczeniu chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF** Zalecana dawka początkowa *ruksolitynibu* jest ustalana na podstawie liczby płytek krwi zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, w zakresie od 5 mg doustnie podawanych 2 razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 10 mg) do 20 mg doustnie podawanych 2 razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 40 mg). Jeśli leczenie zostanie uznane za mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększać dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę. Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych.	**1. Badania przy kwalifikacji** 1) trepanobiopsja szpiku: a) w przypadku chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF – jeśli była wykonana wcześniej, to powtórna trepanobiopsja przy kwalifikacji do programu może być wykonana tylko w uzasadnionych sytuacjach klinicznych (badanie dotyczy chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni inhibitorami kinazy janusowej), b) w przypadku chorych na PV – tylko w uzasadnionych sytuacjach klinicznych; 2) USG jamy brzusznej wraz z oceną wymiarów śledziony; 3) morfologia krwi z rozmazem mikroskopowym; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 6) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 7) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 8) dodatkowo w przypadku chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF – badanie podmiotowe i przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem: a) oceny wielkości śledziony, b) objawów ogólnych ocenianych przy użyciu formularza

wszystkie kryteria szczegółowe (z punktu 1.2. albo 1.3.) dla poszczególnej terapii.

1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji

1) wiek 18 lat i powyżej;
2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
4) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
5) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
7) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;
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 leczenia ruksolitynibem lub fedratynibem lub momelotynibem chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF:

1) rozpoznanie:
   a) pierwotnej mielofibrozy (PMF)
   albo
   b) mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-

1.1.2. w leczeniu chorych na PV

Zalecana dawka początkowa *ruksolitynibu* wynosi 10 mg doustnie podawana 2 razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 20 mg).

Jeśli leczenie zostanie uznane za mało skuteczne, a morfologia krwi będzie odpowiednia, można zwiększać dawkę maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki 25 mg dwa razy na dobę.

Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych.

1.2. fedratynib w leczeniu chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF

Zalecana dawka *fedratynibu* wynosi 400 mg doustnie podawana 1 raz na dobę.

1.3. momelotynib w leczeniu chorych na PMF, Post-PV MF lub Post ET MF

Zalecana dawka *momelotynibu* wynosi 200 mg doustnie podawana 1 raz na dobę (1 x 200 mg).

Opakowania momelotynibu 100 mg oraz 150 mg służą wyłącznie do stosowania w przypadku konieczności redukcji dawki leku. Należy rozważyć modyfikację dawkowania w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu

MPN-SAF TSS:

- poty nocne (≥4 pkt),
- utrata masy ciała (>10% w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥4 pkt),
- gorączka o nieznanej etiologii (>37,5°C) (≥4 pkt),
- bóle kostne (≥4 pkt),
- świąd (≥4 pkt),
- zmęczenie (≥4 pkt);

9) badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);
10) dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia *fedratynibem*:
    a) oznaczenie stężenia amylazy,
    b) oznaczenie stężenia lipazy,
    c) oznaczenie stężenia tiaminy.

2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

2.1. ruksolitynibem u chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF oraz u chorych na PV

1) badania wykonywane co 2-4 tygodnie, aż do czasu ustabilizowania dawki *ruksolitynibu*, (a w przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby badania wykonuje się co 1-2 tygodnie przez 6 tygodni lub do czasu ustabilizowania funkcji wątroby), po 3 miesiącach leczenia, po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia:
    a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia),

PV MF) albo c) mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (Post-ET MF) - zgodnie z aktualnymi kryteriami WHO (Światowej Organizacji Zdrowia) oraz IWG-MRT (do rozpoznania wymagany jest wynik badania morfologii krwi obwodowej z rozmazem ocenionym mikroskopowo oraz wynik trepanobiopsji szpiku); 2) pacjenci z grupy ryzyka: a) pośredniego – 1 (jedynie w przypadku kwalifikacji do leczenia *momelotynibem*) albo b) pośredniego – 2 albo c) wysokiego - wg IPSS (ang. International Prognostic Scoring System) dla pacjentów z noworozpoznaną PMF lub wg DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System); 3) liczba płytek krwi >50 tysięcy/µl; 4) splenomegalia (powiększenie śledziony w badaniu ultrasonograficznym) lub wystąpienie co najmniej 2 z 6 poniżej wymienionych objawów ogólnych ocenianych w skali MPN-SAF TSS: a) poty nocne (≥4 pkt), b) utrata masy ciała (>10% w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥4 pkt), c) gorączka o nieznanej etiologii (>37,5°C) (≥4 pkt), d) bóle kostne (≥4 pkt),	Leczniczego. **2. Modyfikacja dawkowania leków** Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych. **2.2. fedratynibem u chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF** 1) badania wykonywane co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia: a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia), b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia amylazy, f) oznaczenie stężenia lipazy, 2) badanie do decyzji lekarza (zarówno konieczność jak i częstotliwość wykonania badania) – oznaczenie stężenia tiaminy. Dopuszczalne jest także częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych. **2.3. momelotynibem u chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF**

e) świąd (≥4 pkt), f) zmęczenie (≥4 pkt); 5) dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia: a) *ruksolitynibem* – brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej, b) *fedratynibem* - brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem *ruksolitynibu*, c) momelotynibem: i. brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem *ruksolitynibu* lub *fedratynibu*, oraz ii. rozpoznanie umiarkowanej lub ciężkiej anemii (zdefiniowanej jako stężenie hemoglobiny <10 g/dl). **1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem chorych na PV** 1) rozpoznanie czerwienicy prawdziwej (PV) zgodnie z aktualnymi kryteriami WHO (Światowej Organizacji Zdrowia); 2) wykazanie oporności lub nietolerancji na leczenie *hydroksymocznikiem* według aktualnych kryteriów European LeukemiaNet u chorych z grupy wysokiego ryzyka. 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		1) badania wykonywane co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia: a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia), b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, Dopuszczalne jest także częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych. **3. Monitorowanie skuteczności leczenia** **3.1. w przypadku PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF** 1) badania wykonywane po 3 miesiącach leczenia, po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia – badanie podmiotowe i przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem: a) oceny wielkości śledziony, b) objawów ogólnych ocenianych przy użyciu formularza MPN-SAF TSS: - poty nocne (≥4 pkt), - utrata masy ciała (>10% w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥4 pkt), - gorączka o nieznanej etiologii (>37,5°C) (≥4 pkt), - bóle kostne (≥4 pkt), - świąd (≥4 pkt), - zmęczenie (≥4 pkt);

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 (+ dodatkowe 28 dni na odstawienie leku), zgodnie z kryteriami wyłączenia. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) progresja choroby według aktualnych rekomendacji, w tym transformacja do mielofibrozy (w przypadku PV), zespołów mielodysplastycznych lub ostrej białaczki, niezależnie od czasu jej wystąpienia; 2) brak lub utrata odpowiedzi na leczenie rozumiane jako: a) w przypadku chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF: - brak jakiegokolwiek zmniejszenia w badaniu przedmiotowym powiększonej w momencie kwalifikacji śledziony – po 3 miesiącach leczenia (dotyczy jedynie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami kinazy janusowej, u których przy kwalifikacji do prowadzonej terapii śledziona była powiększona ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego), lub - brak zmniejszenia w badaniu USG powiększonej śledziony, o co najmniej 25% długości jej wyjściowego powiększenia obserwowanego w momencie kwalifikacji – po 6 miesiącach leczenia (dotyczy pacjentów, u których przy kwalifikacji do prowadzonej terapii śledziona była powiększona ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego),		2) badanie wykonywane po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia – USG jamy brzusznej wraz z oceną wymiarów śledziony (dotyczy tylko pacjentów, u których przy kwalifikacji do prowadzonej terapii śledziona była powiększona). **3.2. w przypadku PV** 1) badanie wykonywane po 6 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia – USG jamy brzusznej wraz z oceną wymiarów śledziony (dotyczy tylko pacjentów, u których przy kwalifikacji do prowadzonej terapii śledziona była powiększona). 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) w przypadku PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF:

lub - pojawienie się nowych lub nasilenie wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą, wymienionych w kryteriach kwalifikacji do programu, ocenianych w skali MPN-SAF TSS – po: i. 3 miesiącach leczenia lub ii. 6 miesiącach leczenia lub iii. każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia, b) w przypadku chorych na PV – brak korzyści klinicznej po co najmniej 6 miesiącach leczenia (np. trwałej stabilizacji hematokrytu < 45% i konieczności wykonywania krwioupustów lub trwałej normalizacji liczby krwinek białych <10 G/l lub płytek krwi ≤ 400 G/l lub ustąpienie objawów związanych z PV lub zmniejszenie albo normalizacja wymiarów śledziony i wątroby (jeśli wyjściowo były powiększone); 3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek 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		- całkowita remisja (CR), - częściowa remisja (PR), - poprawa kliniczna (CI), - stabilizacja choroby (SD), - odpowiedź w zakresie niedokrwistości, - odpowiedź śledzionowa, - odpowiedź w zakresie objawów ogólnych, - progresja choroby (PD), b) w przypadku PV: - całkowita remisja(CR), - częściowa remisja (PR), - brak odpowiedzi (NR), - progresja choroby (PD), c) przeżycie wolne od 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.

świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania danego inhibitora JAK2 u chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF, lekarz prowadzący może podjąć decyzję o zmianie na inny inhibitor JAK2 w ramach programu lekowego. Przy zmianie inhibitora na momelotynib musi być zachowane kryterium obecności umiarkowanej lub ciężkiej anemii (zdefiniowanej jako stężenie hemoglobiny <10 g/dl).		