

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) <i>ruksolitynibem</i> (chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej), b) <i>fedratynibem</i> (chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej lub byli wcześniej leczeni <i>ruksolitynibem</i>), c) <i>mometynibem</i> (chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej lub byli wcześniej leczeni <i>ruksolitynibem</i> lub <i>fedratynibem</i>), 2) chorym na czerwienicę prawdziwą (PV): a) <i>ruksolitynibem</i> (chorzy z opornością lub nietolerancją na leczenie <i>hydroksymocznikiem</i>), <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 1. Kryteria kwalifikacji	1. Dawkowanie leku 1.1. ruksolitynib 1.1.1. w leczeniu chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF Zalecana dawka początkowa <i>ruksolitynibu</i> 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,

Muszą zostać spełnione łącznie wszystkie kryteria ogólne (1.1.) oraz wszystkie kryteria szczegółowe (z punktu 1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych 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	1.1.2. w leczeniu chorych na PV Zalecana dawka początkowa <i>ruksolitynibu</i> 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 <i>fedratynibu</i> 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 <i>momelotynibu</i> 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 Leczniczego.	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 ($>37,5^{\circ}\text{C}$) (≥ 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 <i>fedratynibem</i>: 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 <i>ruksolitynibu</i>, (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:
---	---	--

b) mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-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 <i>mometynibem</i>) 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 nieznannej etiologii (>37,5°C) (≥ 4 pkt),	2. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	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 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.
--	--	--

d) bóle kostne (≥ 4 pkt), e) świąd (≥ 4 pkt), f) zmęczenie (≥ 4 pkt); 5) dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia: a) <i>ruksolitynibem</i> – brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej, b) <i>fedratynibem</i> - brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem <i>ruksolitynibu</i>, c) momelotynibem: i. brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem <i>ruksolitynibu</i> lub <i>fedratynibu</i>, 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 <i>hydroksymocznikiem</i> 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		2.3. momelotynibem 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, 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 ($> 37,5^{\circ}\text{C}$) (≥ 4 pkt), – bóle kostne (≥ 4 pkt), – świąd (≥ 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 śledziona – 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 śledziona, 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), lub		– zmęczenie (≥ 4 pkt); 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 śledziona (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 śledziona (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:
---	--	--

– 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 krwiopustów lub trwałej normalizacji liczby krwinek białych <10 G/l lub płytek krwi $\leq$ 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 świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		a) w przypadku PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF: – 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.
---	--	--

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).		
--	--	--