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):          1. *ruksolitynibem* (chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej),   albo   * + - * 1. *fedratynibem* (chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinazy janusowej lub byli wcześniej leczeni *ruksolitynibem*);       1. chorym na czerwienicę prawdziwą (PV):          1. *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 wszystkie kryteria szczegółowe (z punktu 1.2. albo 1.3.) dla poszczególnej terapii.   * 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.   2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem lub fedratynibem chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF:**      + 1. rozpoznanie:           1. pierwotnej mielofibrozy (PMF)   albo   * + - * 1. mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej (Post-PV MF)   albo   * + - * 1. 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);   * + - 1. pacjenci z grupy ryzyka:          1. pośredniego – 2   albo   * + - * 1. wysokiego   - wg IPSS (ang. International Prognostic Scoring System) dla pacjentów z noworozpoznaną PMF lub wg DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System);   * + - 1. liczba płytek krwi >50 tysięcy/µl;       2. splenomegalia (powiększenie śledziony w badaniu ultrasonograficznym) lub wystąpienie co najmniej 2 z 6 poniżej wymienionych objawów ogólnych ocenianych w skali MPN-SAF TSS:          1. poty nocne (≥4 pkt),          2. utrata masy ciała (>10% w okresie ostatnich 6 miesięcy) (≥4 pkt),          3. gorączka o nieznanej etiologii (>37,5°C) (≥4 pkt),          4. bóle kostne (≥4 pkt),          5. świąd (≥4 pkt),          6. zmęczenie (≥4 pkt);       3. dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia:          1. *ruksolitynibem* – brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej,          2. *fedratynibem* - brak wcześniejszego leczenia inhibitorami kinazy janusowej lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem *ruksolitynibu*.   1. **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 leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.   1. **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.   1. **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:           1. 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),  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:  3 miesiącach leczenia  lub  6 miesiącach leczenia  lub  każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia,   * + - * 1. 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);       1. wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;       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. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.   W przypadku kwalifikacji do leczenia *fedratynibem* po wcześniejszym leczeniu *ruksolitynibem* u chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF kryteria wyłączenia są jednocześnie kryteriami zmiany inhibitora kinazy janusowej z *ruksolitynibu* na *fedratynib*, o ile nie stanowią przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia *fedratynibem*. | 1. **Dawkowanie leku**    1. **ruksolitynib**       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. **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. **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. **Modyfikacja dawkowania leków**   Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. trepanobiopsja szpiku:           1. w przypadku chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF – jeżeli nie była wykonana w okresie 6 miesięcy przed kwalifikacją (badanie dotyczy chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni inhibitorami kinazy janusowej),           2. 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 aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);        6. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;        7. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;        8. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);        9. dodatkowo w przypadku chorych na PMF, Post-PV MF lub Post-ET MF – badanie podmiotowe i przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem:           1. oceny wielkości śledziony,           2. 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);   * + - 1. dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia *ruksolitynibem* – badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);       2. dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia *fedratynibem*:          1. oznaczenie stężenia amylazy,          2. oznaczenie stężenia lipazy,          3. oznaczenie stężenia tiaminy.  1. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**    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:            1. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia),            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.   Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.   * 1. **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:           1. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia),           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,           6. oznaczenie stężenia amylazy,           7. 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.   1. **Monitorowanie skuteczności leczenia**    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:            1. oceny wielkości śledziony,            2. 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);   * + - 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).   1. **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.   1. **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:           1. 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),   * + - * 1. w przypadku PV:   całkowita remisja(CR),  częściowa remisja (PR),  brak odpowiedzi (NR),  progresja choroby (PD),   * + - * 1. przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),         2. przeżycie całkowite (OS);       1. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ. |