Załącznik B.114.

**LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD-10: C92.0)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| **W ramach programu lekowego w niżej wskazanych liniach leczenia ostrej białaczki szpikowej, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami, udostępnia się poniższe terapie:**   1. **w I linii leczenia:**    * + 1. *leczenie midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (pacjenci z mutacją FLT3),*   albo   * + - 1. *leczenie gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (bez względu na status mutacji FLT3),*   albo   * + - 1. *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (bez względu na status mutacji FLT3);*  1. **w II i kolejnych liniach leczenia:**    * + 1. *leczenie gilterytynibem w monoterapii (pacjenci z mutacją FLT3).* 2. **Kryteria kwalifikacji**   Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii.   * 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**      + 1. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;        2. brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;        3. stan sprawności według ECOG: 0-2, jeśli ECOG 2 wynika z aktywności ostrej białaczki (za wyjątkiem kwalifikacji do terapii *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną* – pkt. 1.2.3.4.b);        4. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;        5. zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego;        6. nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;        7. brak zdiagnozowanej ostrej białaczki promielocytowej;        8. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne ekspertów European LeukemiaNet;        9. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.   2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**      1. ***midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną***         1. wiek 18 lat i powyżej;         2. nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa;         3. udokumentowana obecność mutacji genu *FLT3* (wewnątrztandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]);         4. kwalifikowanie się pacjenta do intensywnej chemioterapii indukującej.      2. ***gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną***         1. wiek 15 lat i powyżej;         2. nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa występująca *de novo* z ekspresją antygenu CD33 na komórkach blastycznych;         3. brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej;         4. kwalifikowanie się pacjenta do intensywnej chemioterapii indukującej;         5. potwierdzone cytogenetycznie korzystne lub pośrednie czynniki rokownicze (dopuszczalne jest włączenie do terapii indukującej chorych z niemożliwym do oceny ryzykiem cytogenetycznym wynikającym ze złej jakości materiału diagnostycznego, tj. braku podziałów komórkowych, pod warunkiem, że w badaniach molekularnych wykluczono u pacjenta obecność niekorzystnych czynników rokowniczych);         6. brak zdiagnozowanej ostrej białaczki szpikowej wtórnej (po zespole mielodysplastycznym [MDS; ang. myelodysplastic syndrom] lub przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych) oraz ostrej białaczki szpikowej zależnej od chemio- lub radioterapii.      3. ***wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną***         1. wiek 18 lat i powyżej;         2. nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa występująca *de novo* lub wtórna, zdiagnozowana w oparciu o obowiązujące kryteria WHO;         3. brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej (za wyjątkiem leczenia cytoredukcyjnego przygotowującego pacjenta do leczenia *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*);         4. niekwalifikowanie się do standardowej intensywnej chemioterapii, definiowane jako:            1. wiek 75 lat i powyżej,   lub   * + - * 1. wiek 18-74 lat i obecność co najmniej jednego czynnika wymienionego poniżej:   ECOG 2 lub 3 (jeśli ECOG 2 wynika z obecności chorób współistniejących),  wcześniejsza zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia lub frakcja wyrzutowa ≤50% lub przewlekła, stabilna dławica piersiowa,  zdolność dyfuzji gazów w płucach - DLCO ≤ 65% lub pierwszosekundowa natężona pojemność wydechowa - FEV1 ≤ 65%,  klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do <45 ml/min,  umiarkowane zaburzenia czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny >1,5 do ≤3 ULN,  jakiekolwiek inne schorzenie uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii dające w skali indeksu chorób współistniejących (HCT-CI) ≥3 punktów lub w skali oceny podstawowych czynności życia codziennego (ADL) <6 punktów.   * + 1. ***gilterytynibem w monoterapii***        1. wiek 18 lat i powyżej;        2. ostra białaczka szpikowa ze stwierdzoną:           1. opornością na leczenie (brak całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną po co najmniej jednym cyklu terapii indukującej),   lub   * + - * 1. nawrotem po leczeniu ostrej białaczki szpikowej - wymagane potwierdzenie w nawrocie obecności mutacji *FLT3*, tj. *FLT3*-ITD, *FLT3*-TKD/D835 lub *FLT3*-TKD/I836 z materiału ze szpiku kostnego lub krwi).   W przypadku oporności choroby nie ma konieczności powtarzania badania mutacji *FLT3.*   * 1. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii 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 w przypadku terapii**    1. ***midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną***       * 1. leczenie indukujące – maksymalnie dwa cykle 28-dniowe (jeżeli pierwszy cykl indukujący nie pozwolił uzyskać całkowitej remisji zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet, możliwe jest podanie drugiego cyklu indukującego w połączeniu z midostauryną);         2. gdy osiągnięta zostanie całkowita remisja choroby zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet po jednym lub dwóch cyklach indukujących, kontynuacja leczenia w postaci leczenia konsolidującego – od 3 do 4 cykli leczenia po 28 dni każdy.   U pacjentów będących biorcami allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplant – allo-HSCT) leczenie midostauryną należy przerwać 48 godzin przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego poprzedzającego allo-HSCT.   * 1. ***gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną***      + 1. leczenie indukujące – jeden cykl leczenia indukującego z zastosowaniem gemtuzumabu ozogamycyny; jeżeli pierwszy cykl indukujący nie pozwolił uzyskać całkowitej remisji zgodnie z wytycznymi European LeukemiaNet możliwe jest podanie drugiego cyklu indukującego, ale bez gemtuzumabu ozogamycyny;        2. po osiągnięciu całkowitej remisji choroby (zgodnie z wytycznymi European LeukemiaNet) po leczeniu indukującym, kontynuacja w postaci leczenia konsolidującego od 2 do 4 cykli leczenia (w tym do 2 cykli z gemtuzumabem ozogamycyny), u chorych z potwierdzonymi cytogenetycznie korzystnymi lub pośrednimi czynnikami rokowniczymi.   Do rozważenia pominięcie gemtuzumabu w cyklu/cyklach konsolidujących celem zmniejszenia ryzyka choroby wenookluzyjnej wątroby (VOD), jeśli planowane jest przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.   * 1. ***wenetoklaksem w skojarzeniu z* azacytydyną**      + 1. do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.   2. ***gilterytynibem w monoterapii***      + 1. leczenie powinno być prowadzone do czasu, kiedy pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia gilterytynibem lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Odpowiedź na leczenie może być opóźniona, dlatego należy rozważyć kontynuowanie stosowania zaleconej dawki do 6 miesięcy, aby zapewnić czas na odpowiedź kliniczną (bez progresji choroby).   U pacjentów będących biorcami allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplant – allo-HSCT) leczenie gliterytynibem należy przerwać na jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego poprzedzającego allo-HSCT.  Kontynuacja leczenia gilterytynibem (tzw. terapia podtrzymująca) u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) nie jest możliwa w ramach programu lekowego.   1. **Kryteria zakończenia udziału w programie**    * + 1. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku;        2. stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;        3. ciąża lub karmienie piersią;        4. rezygnacja pacjenta;        5. brak skuteczności terapii definiowany jako:           1. brak uzyskania całkowitej remisji choroby zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet po maksymalnie dwóch cyklach leczenia indukującego (brak skuteczności terapii) albo progresja choroby zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet w trakcie stosowania terapii konsolidującej – w przypadku terapii *midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną* albo *gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną,*           2. progresja w trakcie leczenia – w przypadku terapii *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną* lub *gilterytynibem w monoterapii* (pomimo zwiększenia dawki gilterytynibu);        6. pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;        7. przeprowadzenie zabiegu przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) – w przypadku terapii *midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną* lub *gilterytynibem w monoterapii.* | 1. **Dawkowanie leków w terapii**    1. ***midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną***       1. **Leczenie indukujące**   Pierwszy cykl:  Midostauryna – zalecana dawka50 mg doustnie dwa razy na dobę od 8. do 21. dnia cyklu.  Daunorubicyna – dawka 60 mg/m2 pc./dobę podawana w infuzji dożylnej w okresie od 1. do 3. dnia cyklu.  Cytarabina – dawka 100-200 mg/m2 pc./dobę podawana w ciągłej infuzji dożylnej w okresie od 1. do 7. dnia cyklu.  Drugi cykl:  Jeżeli pierwszy cykl indukujący nie pozwolił uzyskać całkowitej remisji zgodnie z wytycznymi ekspertów European LeukemiaNet, możliwe jest podanie drugiego cyklu indukującego wraz z midostauryną (dawkowanie 2-go cyklu takie samo jak dla pierwszego cyklu lub z wyższymi dawkami cytarabiny).   * + 1. **Leczenie konsolidujące**   U pacjentów, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję (CR) stosuje się od 3 do 4 cykli leczenia konsolidującego:  Midostauryna – zalecana dawka50 mg doustnie dwa razy na dobę od 8. do 21. dnia każdego cyklu.  Pośrednie dawki cytarabiny – 1000-1500 mg/m2 (500-1000 mg/m2, jeśli chory ≥60 lat), w 3-godzinnym wlewie dożylnym, co 12 godzin w dniu 1., 2. i 3. lub w dniach 1., 3. i 5. każdego cyklu.   * 1. ***gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną***       1. **Leczenie indukujące**   Pierwszy cykl:  Gemtuzumab ozogamycyny – zalecana dawka 3 mg/m2 pc./dawkę (maksymalnie 1 fiolka 5 mg) podawana w infuzji w 1., 4. i 7. dniu. Gemtuzumab może być również stosowany w jednorazowym podaniu tylko w dniu 1. cyklu indukującego zgodnie z zaleceniami European LeukemiaNet.  Daunorubicyna – dawka 60 mg/m2 pc./dobę podawana w infuzji dożylnej w okresie od 1. do 3. dnia.  Cytarabina – dawka 100-200 mg/m2 pc./dobę podawana w ciągłej infuzji dożylnej w okresie od 1. do 7. dnia.  Drugi cykl:  Jeżeli konieczny jest drugi cykl leczenia indukującego, gemtuzumabu ozogamycyny nie należy podawać podczas tego cyklu. Podczas drugiego cyklu leczenia indukującego należy podawać wyłącznie daunorubicynę i cytarabinę w następującym zalecanym schemacie dawkowania:  Daunorubicyna – dawka 60 mg/m2 pc./dobę podawana w okresie od 1. do 2. dnia cyklu.  Cytarabina – dawka 1000 mg/m2 pc. (500-1000 mg/m2, jeśli chory ≥60 lat) podawana w 3-godzinnym wlewie dożylnym, co 12 godzin w okresie od 1. do 3. dnia cyklu.   * + 1. **Leczenie konsolidujące**   U pacjentów, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję (CR) stosuje się od 2 do 4 cykli leczenia konsolidującego:  Gemtuzumab ozogamycyny – dawka 3 mg/m2 pc./dawkę (maksymalnie 1 fiolka 5 mg) podawana w 1. dniu cyklu (maksymalnie do dwóch cykli).  Pośrednie dawki cytarabiny – 1000-1500 mg/m2 (500-1000 mg/m2, jeśli chory ≥60 lat), w 3-godzinnym wlewie dożylnym, co 12 godzin w dniu 1., 2. i 3. lub w dniach 1., 3. i 5. każdego cyklu.   * 1. ***wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną***   Wenetoklaks – podawany doustnie według poniższego schematu dawkowania:  Dzień 1: 100 mg/dobę;  Dzień 2: 200 mg/dobę;  Dzień 3 i kolejne: 400 mg/dobę.  W trakcie leczenia wenetoklaksem należy stosować profilaktykę zespołu rozpadu guza (TLS – Tumor Lysis Syndrome), zgodnie z opisem zawartym w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.  W przypadku jednoczesnego stosowania leków będących silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A należy zmodyfikować dawkę wenetoklaksu zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego.  Azacytydyna – dawka 75 mg/m2 pc. podawana podskórnie lub dożylnie w dniach od 1-7 każdego 28-dniowego cyklu, począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu.   * 1. ***gilterytynibem w monoterapii***   Gilterytynib – zalecana dawka początkowa 120 mg podawana doustnie raz na dobę.  W przypadku braku odpowiedzi (pacjent nie osiągnął CRc – złożonej całkowitej remisji) po 4 tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę do 200 mg raz na dobę, jeżeli leczenie jest tolerowane lub uzasadnione klinicznie.   1. **Modyfikacja dawkowania leków**   Modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi na dzień wydania decyzji Charakterystykami Produktu Leczniczego poszczególnych leków. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. badania potwierdzające rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej (biopsja aspiracyjna szpiku, trepanobiopsja w przypadku suchej biopsji aspiracyjnej, badanie immunofenotypowe, badanie cytogenetyczne lub badania molekularne), w tym:           1. potwierdzające obecność mutacji *FLT3* (wewnątrztandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]) – w przypadku terapii *midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną* oraz *gilterytynibem w monoterapii.*   U chorych z opornością na leczenie, którzy kwalifikowani są do leczenia gliterytynibem możliwe jest uwzględnienie badania immunofenotypowego i badania mutacji *FLT3* wykonanych przed rozpoczęciem leczenia indukującego),   * + - * 1. badanie immunofenotypowe potwierdzające ekspresję antygenu CD33 na komórkach blastycznych – w przypadku terapii *gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną;*       1. ocena stanu ogólnego (ECOG);       2. ocena chorób współistniejących (HCT-CI);       3. badania laboratoryjne:          1. morfologia krwi z rozmazem,          2. biochemia: mocznik, kreatynina, kwas moczowy, stężenie sodu, stężenie potasu, stężenie wapnia, glukoza, bilirubina, AST, ALT,          3. koagulogram: APTT, PT lub INR, fibrynogen,          4. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);       4. EKG;       5. ECHO serca (do decyzji lekarza),       6. RTG klatki piersiowej (do decyzji lekarza),       7. punkcja lędźwiowa (tylko u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN);       8. eGFR oraz przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb) – w przypadku terapii *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną*;       9. stężenie magnezu, kinaza fosfokreatynowa, fosfataza alkaliczna (ALP) – w przypadku terapii *gilterytynibem w monoterapii.*  1. **Monitorowanie leczenia w przypadku terapii**    1. ***midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną***       * 1. biopsja aspiracyjna szpiku wraz z oceną odpowiedzi na leczenie po pierwszym (oraz drugim, jeżeli był podany) cyklu indukującym;         2. morfologia krwi z rozmazem – co najmniej 2 razy w tygodniu w trakcie terapii indukującej, raz na tydzień w trakcie terapii konsolidującej, a także przed każdym cyklem konsolidującym lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi;         3. raz w tygodniu w trakcie terapii indukującej i konsolidującej, a także przed każdym cyklem konsolidującym lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi:            1. biochemia: kreatynina, stężenie sodu, stężenie potasu, stężenie wapnia, glukoza, bilirubina, AST, ALT,            2. koagulogram: APTT, PT;         4. przed rozpoczęciem każdego cyklu lub częściej, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta:            1. EKG.    2. ***gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną***       * 1. biopsja aspiracyjna szpiku wraz z morfologią krwi z rozmazem i oceną odpowiedzi na leczenie po każdym leczeniu indukującym i konsolidującym;         2. pomiędzy 10. a 14. dobą od podania ostatniej dawki gemtuzumabu ozogamycyny w cyklu indukującym i konsolidującym lub częściej, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta:            1. biochemia: bilirubina, AST, ALT,            2. koagulogram: APTT, PT lub INR;         3. przed rozpoczęciem każdego cyklu lub częściej, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta:            1. EKG.    3. ***wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną***       * 1. biopsja aspiracyjna szpiku w celu oceny odpowiedzi na leczenie po 1 cyklu lub po 2 cyklach, a następnie co 2 kolejne cykle aż do uzyskania całkowitej remisji. Po uzyskaniu całkowitej remisji kontrola hematologiczna zgodnie ze schematem monitorowania leczenia, a kolejna biopsja aspiracyjna szpiku w przypadku podejrzenia progresji;         2. przed pierwszym podaniem wenetoklaksu oraz przez okres dostosowania dawki:            1. morfologia krwi z rozmazem,            2. biochemia: kreatynina, kwas moczowy, stężenie potasu, stężenie fosforanów, stężenie wapnia, aktywność LDH;         3. po okresie dostosowywania dawki, przed każdym cyklem:            1. morfologia krwi z rozmazem,            2. biochemia: kreatynina, stężenie potasu, AST i ALT.    4. ***gilterytynibem w monoterapii***       * 1. biopsja aspiracyjna szpiku lub trepanobiopsja szpiku w przypadku suchej biopsji aspiracyjnej w pierwszym tygodniu 2. miesiąca, a następnie po 6 miesiącach leczenia;         2. w 3. tygodniu podawania leku, a następnie raz w miesiącu:            1. morfologia krwi z rozmazem,            2. biochemia: kreatynina, stężenie potasu, bilirubina, AST, ALT, stężenie magnezu, kinaza fosfokreatynowa, fosfataza alkaliczna (ALP);         3. w 2. i 3. tygodniu po rozpoczęciu leczenia oraz przed rozpoczęciem lub w pierwszym tygodniu każdego z trzech kolejnych miesięcy leczenia:            1. EKG. 2. **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 (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;        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. |