

**Załącznik nr 7**  
**do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ**  
**z dnia 10 października 2011 r.**

**Nazwa programu:**

**LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ**

**ICD-10 C 92.1** przewlekła białaczka szpikowa

**Dziedzina medycyny:** hematologia lub onkologia i hematologia dziecięca

**I. Cel programu:**

1. Wydłużenie czasu przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.
2. Uzyskanie i utrzymanie remisji hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.
3. Zmniejszenie śmiertelności chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.
4. Poprawa jakości życia chorych na tę chorobę.

**II. Opis problemu medycznego:**

Przewlekła białaczka szpikowa jest chorobą z grupy zwanej nowotworami mieloproliferacyjnymi, które powstają na skutek genetycznego zaburzenia w pojedynczej komórce krwiotwórczej. Zaburzenie to polega na aktywacji genu jednej z cząsteczek regulujących rozmnażanie się komórek i chorobę stanowi klonalne potomstwo pierwszej tak zmutowanej komórki. W przewlekłej białaczce szpikowej zmiana polega na wzajemnej translokacji części długich ramion pomiędzy chromosomami 9 a 22 i na powstaniu zmutowanego mniejszego chromosomu 22, zwanego chromosomem filadelfijskim. Skutkuje to przeniesieniem na chromosom 22 z chromosomu 9 genu *ABL*, który ulega fuzji z genem *BCR* z 22 chromosomu (powstaje gen fuzyjny *BCR - ABL*) i kinaza tyrozynowa będąca produktem tak zmienionego genu aktywuje komórkę do stałych podziałów, czyli do zachowania białaczkowego.

W naturalnym przebiegu choroby obserwuje się: fazę przewlekłą, fazę przyspieszoną (akceleracji) oraz fazę kryzy blastycznej. Średni czas przeżycia bez leczenia w fazie przewlekłej wynosi około 3 lat, a w przypadku wystąpienia fazy przyspieszonej (akceleracji) choroby czy fazy blastycznej – nie przekracza zazwyczaj 12 miesięcy. W ok. 85% przypadków choroba rozpoznawana jest w fazie przewlekłej. Średni czas przeżycia w nieleczonej kryzie blastycznej odpowiada nieleczonej ostrej białaczce i wynosi kilka tygodni.

Jedyną metodą umożliwiającą wyleczenie PBSz jest przeszczepienie allogenicznego szpiku, które przed wprowadzeniem do leczenia PBSz inhibitorów kinazy tyrozynowej było uznawane jako leczenie pierwszorazowe u chorych w fazie przewlekłej w wieku do 55 roku życia posiadających rodzinny dawcę szpiku, i do 45 roku życia u osób, dla których udało się znaleźć, niespokrewnionego dawcę szpiku. Obecnie preferowaną metodą leczenia u większości chorych rozpoznanych w fazie przewlekłej jest leczenie imatynibem. Leczenie allotransplantacją powinno być rozważane w przypadku niepowodzenia leczenia imatynibem lub inhibitorami kinazy tyrozynowej II generacji, u chorych ze stwierdzoną obecnością mutacji *BCR-ABL* T315I oraz chorych w zaawansowanych stadiach choroby.

Dla chorych w fazie przewlekłej dostępne są obecnie cztery metody farmakologiczne: busulfan, hydroksykarbamid, interferon alfa i inhibitory kinaz tyrozynowych.

Leczenie busulfanem umożliwia jedynie uzyskanie odpowiedzi hematologicznej i nie wydłuża czasu przeżycia, ale poprawia jego komfort. Jego wykorzystanie w początkowych fazach choroby zostało bardzo ograniczone ze względu na uszkodzanie podścieliska krwiotwórczego. Stosowanie busulfanu pozostaje jednak opcją leczniczą dla chorych opornych na inhibitory kinaz tyrozynowych, u których nie można wykonać przeszczepienia szpiku.

Leczenie hydroksykarbamidem umożliwia jedynie uzyskanie odpowiedzi hematologicznej i nie wydłuża czasu przeżycia, a jedynie poprawia jego komfort. Jego zastosowanie ogranicza się obecnie do cytoredukcji przed włączeniem inhibitorów kinaz i do leczenia paliatywnego.

Leczenie interferonem alfa wydłuża średni czas przeżycia chorych i u części możliwe jest uzyskanie remisji cytogenetycznej, jednak w niższym odsetku niż przy zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych. Leczenie interferonem alfa jest zaakceptowaną opcją terapeutyczną dla pacjentek w ciąży.

Leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych zrewolucjonizowało leczenie PBSz i umożliwiło średnie przeżycie, o co najmniej 10 lat (górna granica nie została jeszcze określona), jeśli jest zastosowane jako leczenie pierwszorazowe. Dla chorych leczonych tą metodą przeszczepienie komórek macierzystych szpiku pozostaje jednak możliwością leczniczą w razie rozwoju oporności. Przed wprowadzeniem inhibitorów kinaz chorzy na fazę przyspieszoną i kryzę blastyczną otrzymywali leczenie indukujące remisję (jak w ostrych białaczkach), a następnie jeśli taką remisję uzyskali byli przeszczepiani. Chorzy, którzy nie uzyskali remisji (znakomita większość) szybko umierali. Wyniki przeszczepiania były gorsze niż w fazie przewlekłej, ale również niektórzy z tych chorych uzyskiwali trwałe wyleczenie (w tym pierwsza polska tak leczona chora, przeszczepiona w styczniu 1987 roku, która bez choroby i żadnego dalszego leczenia żyje do dzisiaj). (Wprowadzenie inhibitorów kinaz zrewolucjonizowało również leczenie tych chorych w fazie przyspieszonej i

kryzie blastycznej, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami kinaz, gdyż umożliwiło u znacznie większego odsetka spośród nich uzyskanie remisji całkowitej i wydłużenie przeżycia, a przede wszystkim wykonanie przeszczepienia i umożliwienie wyleczenia.

#### Epidemiologia:

Przewlekła Białaczka Szpikowa stanowi ok. 15% wszystkich białaczek, a zachorowalność w populacji polskiej ocenia się na 1-1,6 : 100 000/rok, nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet. Rocznie w Polsce odnotowuje się ponad 350 nowych przypadków PBSz. Choroba rozpoznawana jest najczęściej u osób w piątej dekadzie życia, średnia wieku pacjentów waha się między 45 a 55 lat, co oznacza, że blisko połowa chorych jest w zbyt zaawansowanym wieku, aby zakwalifikować się do przeszczepienia szpiku. PBSz może wystąpić również u dzieci i osoby w wieku 0-18 lat stanowią około 5-10% zachorowań. Łącznie to oznacza, że większość chorych wymaga zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych.

### **III. Opis programu**

Program skierowany do chorych z przewlekłą białaczką szpikową polega na leczeniu dzieci i dorosłych w fazie przewlekłej inhibitorami kinaz tj. substancją czynną imatinibem, a w przypadku wystąpienia oporności na standardową jego dawkę, zależnie od sytuacji klinicznej na przejściowym zwiększeniu dawki imatinibu o 50% względnie na podawaniu dasatynibu lub nilotynibu (u dorosłych). U chorych w fazie przyspieszonej i kryzie blastycznej, które rozwinęły się u chorych leczonych imatinibem program polega na podawaniu dasatynibu lub nilotynibu w fazie akceleracji lub dasatynibu w kryzie blastycznej.. We wszystkich przypadkach program obejmuje monitorowanie leczenia celem zagwarantowania pacjentom możliwie najlepszej opieki i uniknięcia skutków działań niepożądanych związanych z podawaniem leków a także na uniknięciu dalszego stosowania w/w w razie wystąpienia oporności.

#### **1. Substancja czynna finansowana w ramach programu: imatinib, dasatynib, nilotynib**

##### **1a. Opis działania leku - imatinib:**

Imatinib kompetycyjnie blokuje miejsce wiązania ATP kinaz tyrozynowych (głównie BCR-ABL, lecz także c-KIT i PDGFR), co w konsekwencji prowadzi do zahamowania fosforylacji białek biorących udział w przekazywaniu sygnałów komórkowych. Imatinib powoduje zahamowanie proliferacji oraz apoptozę komórek białaczkowych, które wykazują ekspresję *BCR-ABL*, a jedynie w niewielkim stopniu wpływa na prawidłowe komórki krwiotwórcze posiadające normalny gen *ABL*. Wyniki badań klinicznych dowodzą, że jeśli preparat jest zastosowany w pierwszym rzucie w fazie przewlekłej PBS to powoduje u niemal wszystkich leczonych remisję

hematologiczną, a w większości przypadków także cytogenetyczną. Wyniki u chorych wcześniej leczonych innymi lekami lub w bardziej zaawansowanych stadiach choroby są gorsze, ale też korzystne. Po podaniu p.o. bezwzględna dostępność biologiczna wynosi 98 %. Imatinib w 95% wiąże się z białkami osocza,  $T_{1/2}$  wynosi ok. 18 h. Głównym metabolitem jest pochodna N-demetylowa piperazyny, która charakteryzuje się podobną siłą działania jak związek macierzysty. AUC metabolitu w osoczu wynosi 16% wartości AUC imatinibu. Około 81% dawki wydalane jest w ciągu 7 dni z kałem (68%) i moczem (13%). 25% dawki imatinibu jest wydalane w postaci niezmienionej (5% z moczem, 20% z kałem), pozostałą część stanowią metabolity.

Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych należy wymienić przede wszystkim neutropenię, niedokrwistość; ból głowy; nudności, wymioty, biegunkę, niestrawność, bóle brzucha.

#### **1b. Opis działania leku - dasatynib:**

Dasatynib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej BCR-ABL oraz wielu innych kinaz tyrozynowych (SRC, c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGF). Dasatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL. *In vitro*, dasatynib wykazuje aktywność w odniesieniu do komórek linii białaczkowych, reprezentujących odmiany zarówno białaczki wrażliwej, jak i odpornej na imatinib. Badania przedkliniczne wykazały, że dasatynib może przełamać oporność wynikającą ze zwiększonej ekspresji *BCR-ABL*, z mutacji domeny kinazy, *BCR-ABL* aktywacji alternatywnych dróg sygnalizacyjnych obejmujących kinazy rodziny SRC (LYN, HCK) oraz zwiększoną ekspresję genu determinującego oporność wielolekową.

Dodatkowo, dasatynib hamuje kinazy rodziny SRC w stężeniach subnanomolarnych. *In vivo*, w kilku oddzielnych eksperymentach z zastosowaniem mysiego modelu PBS, dasatynib zapobiegał progresji przewlekłej fazy PBS do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami PBS przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym.

Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi była retencja płynów (włącznie z wysiękiem w opłucnej), biegunka, wysypki skórne, bóle głowy, krwawienie, zmęczenie, nudności, duszność, bóle kostno-mięśniowe i gorączka. Gorączka neutropeniczna związana ze stosowaniem leku wystąpiła u 5% pacjentów

#### **1c. Opis działania leku - nilotynib:**

Nilotynib należy do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL (zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem

filadelfijskim. Aktywność biochemiczna substancji polega na wysokim powinowactwie do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący białko BCR-ABL bez dodatkowych mutacji i podtrzymanie aktywności wobec 32/33 zmutowanych, opornych na imatynib form BCR-ABL. Nilotynib wybiórczo hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem filadelfijskim (Ph+) u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML). W badaniu z zastosowaniem mysiego modelu przewlekłej białaczki szpikowej, nilotynib, podawany doustnie jako jedyny produkt leczniczy, zmniejszał wielkość guza i zwiększał przeżywalność. Najczęściej zgłaszanymi niehematologicznymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem nilotynibu były wysypka, świąd, nudności, zmęczenie i ból głowy.

## **2. Kryteria włączenia do programu**

### **2a. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych imatinibem**

**Do leczenia imatinibem** w ramach programu kwalifikują się chorzy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) spełniający następujące kryteria:

#### **1) chorzy w fazie przewlekłej:**

- a) chorzy dotychczas leczeni imatinibem, którzy osiągnęli co najmniej częściową remisję cytogenetyczną po 1 roku leczenia;
- b) dotychczas leczeni imatinibem, którzy osiągnęli całkowitą remisję cytogenetyczną najpóźniej po 18 miesiącach leczenia;
- c) nowo zdiagnozowani – świeżo rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa, w trakcie przedłużającego się poszukiwania dawcy szpiku;
- d) wcześniej leczeni hydroksykarbamidem lub interferonem bez uzyskania remisji cytogenetycznej lub z udokumentowaną silną nietolerancją leczenia (III i IV stopień toksyczności według WHO);
- e) po allogeniczej transplantacji szpiku kostnego, u których wystąpiła wznowa choroby;

#### **2) chorzy w fazie przyspieszonej:**

- a) wcześniej leczeni bez wykorzystania imatinibu;

#### **3) chorzy w fazie kryzy blastycznej:**

- a) wcześniej leczeni bez wykorzystania imatinibu.

## **2b. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem**

**Do leczenia dasatynibem** w ramach programu kwalifikują się chorzy spełniający następujące kryteria:

- 1) rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu *BCR - ABL* lub chromosomu filadelfijskiego (Ph+);
- 2) wiek: powyżej 18 roku życia;
- 3) stan ogólny według WHO 0-2;
- 4) **chorzy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni imatinibem:**
  - a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315I;
  - b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatinibem;
  - c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej w 6 miesiącu leczenia imatinibem;
  - d) u których brak jest odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia imatinibem;
  - e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną;
  - f) ze stwierdzoną progresją choroby;
  - g) nietolerujący imatinibu;
  - h) chorzy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni dazatynibem w ramach terapii niestandardowej, u których uzyskano co najmniej całkowitą odpowiedź hematologiczną;
- 5) **chorzy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczeni nilotynibem**
  - a) chorzy, nietolerujący nilotynibu lub z niepowodzeniem leczenia nilotynibem
- 6) **chorzy w fazie kryzy blastycznej:**
  - a) chorzy, którzy wcześniej nie otrzymywali dasatynibu, w tym nietolerujący lub nieodpowiadający na imatinib.

W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatinibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib albo nilotynib) w oparciu o wskazania medyczne.

## **2c. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem**

**Do leczenia nilotynibem w ramach programu kwalifikują się chorzy spełniający następujące kryteria:**

- 1) rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+);
- 2) wiek powyżej 18 roku życia;
- 3) stan ogólny według WHO 0-2;
- 4) **chorzy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni imatinibem:**
  - a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315I;
  - b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatinibem;
  - c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej w 6 miesiącu leczenia imatinibem;
  - d) u których brak jest odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia imatinibem;
  - e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną;
  - f) ze stwierdzoną progresją choroby;
  - g) nietolerujący imatinibu;
  - h) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni nilotynibem w ramach terapii niestandardowej, u których uzyskano co najmniej całkowitą odpowiedź hematologiczną;
- 5) **chorzy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczeni dazatynibem**
  - a) nietolerujący dasatynibu lub z niepowodzeniem leczenia dazatynibem.

W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatinibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib albo nilotynib) w oparciu o wskazania medyczne.

## **2d. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dzieci imatinibem**

Do leczenia imatinibem w ramach programu kwalifikują się chorzy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) spełniający następujące kryteria:

### **1. w fazie przewlekłej:**

- a) dotychczas leczeni imatinibem, którzy osiągnęli co najmniej częściową remisję cytogenetyczną po 1 roku leczenia;
- b) dotychczas leczeni imatinibem, którzy osiągnęli całkowitą remisję cytogenetyczną najpóźniej po 18 miesiącach leczenia;
- c) nowo zdiagnozowani – świeżo rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa, w trakcie przedłużającego się poszukiwania dawcy szpiku;
- d) wcześniej leczeni hydroksykarbamidem lub interferonem bez uzyskania remisji cytogenetycznej lub z udokumentowaną silną nietolerancją leczenia (III i IV stopień toksyczności według WHO);
- e) po allogeniczej transplantacji szpiku kostnego, u których wystąpiła wznowa choroby;

**2. w fazie przyspieszonej:**

- a) chorzy wcześniej leczeni bez wykorzystania imatinibu;

**3. w fazie kryzy blastycznej:**

- b) chorzy wcześniej leczeni bez wykorzystania imatinibu.

**3. Schemat podawania leku:**

**3a. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych imatinibem**

Zalecane dawkowanie imatinibu **u pacjentów w fazie przewlekłej** PBSz wynosi 400 mg/dobę. Faza przewlekła jest definiowana jako stan, który spełnia wszystkie podane kryteria: liczba blastów we krwi i szpiku jest poniżej 15%, liczba bazofili we krwi obwodowej jest poniżej 20%, a liczba płytek jest powyżej  $100 \times 10^9/l$ . W razie wydłużania czasu uzyskiwania remisji cytogenetycznej lub niewielkiego nawrotu cytogenetycznego możliwe jest przejściowe zwiększenie dawki imatinibu w fazie przewlekłej do 600 mg/dobę.

Zalecane dawkowanie imatinibu **u pacjentów w fazie przyspieszonej** wynosi 600 mg/dobę. Faza akceleracji jest definiowana jako stan, który spełnia którekolwiek z podanych kryteriów: odsetek blastów we krwi i szpiku jest większy bądź równy 15% ale poniżej 30%, liczba blastów i promielocytów we krwi i szpiku jest większa bądź równa 30% (pod warunkiem, że liczba blastów jest mniejsza niż 30%), liczba leukocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej jest większa bądź równa 20%, liczba płytek jest mniejsza niż  $100 \times 10^9/l$  i jest nie związana z leczeniem.

W fazie akceleracji zwiększenie dawki do 800 mg/dobę (podawanych w dwóch dawkach po 400 mg) może nastąpić w następujących przypadkach:

- a) postęp choroby,
- b) brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia,
- c) utrata osiągniętej wcześniej odpowiedzi hematologicznej. postęp choroby, brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia, utrata osiągniętej wcześniej odpowiedzi hematologicznej.

Zalecane dawkowanie imatinibu *w fazie kryzy blastycznej* wynosi 800 mg/dobę. Kryza blastyczna jest definiowana jako stan, w którym odsetek blastów w szpiku lub krwi obwodowej przekracza 30%.

### **3b. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dzieci imatinibem**

Dawkowanie u dzieci należy ustalać na podstawie powierzchni ciała ( $\text{mg}/\text{m}^2$  pc). U dzieci **w fazie przewlekłej i fazach zaawansowanych** zaleca się dawkę  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  pc na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg). Lek można podawać w postaci jednej dawki na dobę lub można podzielić dawkę dobową na dwie części – jedną podawaną rano i drugą wieczorem. U dzieci, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia spowodowane białaczką można rozważyć zwiększenie dawki z  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  pc do  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  pc na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg) w następujących przypadkach:

- a) postęp choroby (na każdym jej etapie);
- b) brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia;
- c) brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia;
- d) utrata osiągniętej wcześniej odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej.

### **3c. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych dasatynibem**

Zalecana **dawka początkowa** produktu *w przewlekłej fazie* PBSz wynosi 100 mg raz na dobę, podawana doustnie. Zalecana dawka początkowa dasatynibu *w zaawansowanych fazach* choroby wynosi 140 mg raz na dobę, podawana doustnie. Zaawansowane fazy PBSz obejmują fazę akceleracji, fazę przełomu blastycznego, który może być mieloblastyczny lub limfoblastyczny.

Podobnie jest traktowana ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem filadelfijskim (Ph+ALL).

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy dawkę leku zmniejszyć do 80 mg na dobę. Nie wolno rozkruszać lub dzielić tabletek, muszą one być połykane w całości, niezależnie od posiłków.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu. Jeżeli nie zostało to wcześniej zrobione, a chorzy znajdują się w odpowiednim wieku należy rozpocząć poszukiwanie dawcy szpiku.

### **3d. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych nilotynibem**

Zaleca się podawanie dawki 800 mg nilotynibu na dobę, podawanej w dwóch dawkach po 400 mg co około 12 godzin. Nilotynib należy przyjmować na czczo. Nie należy spożywać posiłków na dwie godziny przed i jedną godzinę po przyjęciu leku.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta z uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z programu.

W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej i/lub hematologicznej może być konieczne zaprzestanie podawania nilotynibu przez pewien czas i (lub) zmniejszenie podawanej dawki, zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.

#### **4. Określenie czasu leczenia w programie:**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu.

#### **5. Monitorowanie programu**

Na monitorowanie programu składa się:

##### **a) monitorowanie leczenia.**

W celu przeprowadzenia kwalifikacji pacjenta do udziału w programie i monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w wyznaczonych terminach badania, których lista i harmonogram wykonania zawiera załącznik nr 1 do programu.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy.

W dokumentacji pacjenta zarówno ambulatoryjnej jak i szpitalnej należy umieścić następujące informacje dotyczące programu:

- kopię karty rejestracyjnej;
- kopie kart sprawozdawczych;
- c) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze przewlekłej białaczki szpikowej (SMPT - Białaczka szpikowa) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.

## 6. Kryteria wyłączenia z programu:

Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dorosłych		
a) imatinibem	b) dazatynibem	c) nilotynibem
<p><u>1</u>) pojawienie się objawów nadwrażliwości na imatinib;</p> <p><u>2</u>) toksyczność według WHO powyżej 2, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych działań niepożądanych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych działań niepożądanych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość);</p> <p><u>3</u>) stan sprawności według WHO 3-4;</p> <p><u>4</u>) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku (brak remisji hematologicznej, brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %);</p> <p><u>5</u>) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;</p> <p><u>6</u>) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub</p>	<p><u>1</u>) pojawienie się objawów nadwrażliwości na dazatynib;</p> <p><u>2</u>) toksyczność według WHO powyżej 2, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych działań niepożądanych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych działań niepożądanych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość);</p> <p><u>3</u>) stan sprawności według WHO 3-4;</p> <p><u>4</u>) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku</p> <p>-brak remisji hematologicznej,</p> <p>-brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %);</p> <p><u>5</u>) brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach</p> <p><u>6</u>) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;</p> <p><u>7</u>) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi</p>	<p><u>1</u>) pojawienie się objawów nadwrażliwości na nilotynib;</p> <p><u>2</u>) toksyczność według WHO powyżej 2, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych działań niepożądanych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych działań niepożądanych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość);</p> <p><u>3</u>) stan sprawności według WHO 3-4;</p> <p><u>4</u>) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku:</p> <p>- brak remisji hematologicznej,</p> <p>- brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %);</p> <p><u>5</u>) brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach;</p> <p><u>6</u>) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;</p> <p><u>7</u>) progresja choroby w trakcie stosowania</p>

*Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012*  
*Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej*

<p>zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.</p>	<p>hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.  <u>8)</u> toksyczność hematologiczna lub pozahematologiczna w stopniu 3 lub 4 - która przejawia się pomimo przerw w leczeniu</p>	<p>leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Kryteria wyłączenia z programu Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dzieci</b></p>		
<p>1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na imatinib;  2) toksyczność według WHO powyżej 2, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość) działań niepożądanych;  3) stan sprawności według WHO 3-4;  4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku:  - brak remisji hematologicznej,  - brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %);  5) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;  6) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.</p>		

**7. Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.**

**KARTA REJESTRACYJNA DO LECZENIA IMATINIBEM/ DASATYNIBEM/  
 NILOTYNIBEM CHOREGO NA PBS**

Ośrodek			
Osoba zgłaszająca (telefon)			
<b>DANE PODSTAWOWE</b>			
Imię i nazwisko			PESEL:
Miejsce zamieszkania	Województwo		
	Adres i telefon		
<b>ROZPOZNANIE</b>			
<b>Objawy kliniczne:</b>			
Data rozp.	(dd-mm-rr)		
Faza choroby	Przewlekła	Akceleracja	<i>Kryza blastyczna</i>
Wielkość śledziony ( cm poniżej łuku)			
Wielkość wątroby ( cm poniżej łuku)			

<b>BADANIA LABORATORYJNE</b>		
<i>Morfologia</i>		
WBC	G/l	
Hemoglobina	G/dl	
Płytki	G/L	
<b>Rozmaz krwi obwodowej</b>		
Blasty	%	
Bazofile	%	
Eozynofile	%	
<b>Obecność kom Ph+ lub BCR/ABL</b>		
<b>Badanie cytogenetyczne szpiku (data)</b>	<b>TAK (%komórek Ph dadatnich .....)</b>	<b>NIE</b>
<b>Badanie krwi obwodowej techniką FISH (data)</b>	<b>% komórek BCR/ABL</b>	
<b>Badanie molekularne (data)</b>	<b>Tak</b>	<b>Nie</b>
<b>WCZEŚNIEJSZE LECZENIE</b>		
	Rozpoczęcie	Zakończenie
Hydrokarybamid (dawka)		
Interferon alfa (dawka)		
Imatinib (dawka)		
BMT (rodzaj)		
Inne ( jakie)		

<b>Wskaźnik Hasforda</b>
<b>Wskaźnik Grathwola</b>
<b>Stan poszukiwań dawcy szpiku:</b>

**KARTA SPRAWOZDAWCZA LECZENIA IMATINIBEM CHORYCH NA PBS**

Ośrodek			
Osoba zgłaszająca (telefon)			
<b>DANE PODSTAWOWE</b>			
Imie i nazwisko		PESEL:	
Miejsce zamieszkania	Województwo		
	Adres i telefon		
<b>PO 6/12/18/24/30/36/42/48/54/60 MIESIĄCACH/ZAKOŃCZENIU LECZENIA</b> <b>(niewłaściwe skreślić)</b>			
Faza choroby	Przewlekła	Akceleracja	<i>Kryza blastyczna</i>
Wielkość śledziony ( cm poniżej łuku)			
Wielkość wątroby ( cm poniżej łuku)			
<i>BADANIA LABORATORYJNE</i>			
<i>Morfologia (w odstępach 2-miesięcznych w ciągu 6 miesięcy)</i>			
		<i>Po 2 mies.</i>	<i>Po 4 mies.</i>
WBC	G/l		

Hemoglobina	G/dl				
Płytki	G/L				
<b>Rozmaz krwi obwodowej</b>					
		Po 2 mies.	Po 4 mies.	Po 6 mies.	
Blasty	%				
Bazofile	%				
Eozynofile	%				
<b>Obecność kom Ph+ lub BCR/ABL (na zakończenie okresu)</b>					
<b>Badanie cytogenetyczne szpiku (data)</b>		TAK ( % komórek Ph dodatnich .....		NIE	
<b>Badanie krwi obwodowej techniką FISH (data)</b>		% komórek BCR/ABL dodatnich			
<b>Badanie molekularne (rodzaj, data)</b>		Tak		Nie	
Odpowiedz cytogenetyczna	Całkowita	Większa	Mniejsza	Brak	
Zmiana dawkowania imatinibu : NIE					
Zmiana dawkowania imatinibu : TAK jeśli tak to zaznacz niżej powód zmiany dawkowania					
TOKSYCZNOŚĆ HEMATOLOGICZNA					
TOKSYCZNOŚĆ NIEHEMATOLOGICZNA					
OPORNOŚĆ					
Przeszczepienie szpiku (data, ośrodek)					
Odstawienie imatinibu (data, przyczyna)					
Zgon (data, przyczyna)					

Załącznik nr 1 do programu

## **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

### **I. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (dorośli)**

#### **1.1 Badania przy kwalifikacji leczenia przewlekłej białaczki szpikowej imatinibem:**

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina,
- e) fosfataza alkaliczna granulocytów,
- f) badania ogólne moczu,
- g) badanie cytogenetyczne szpiku,
- h) badanie cytogenetyczne krwi,
- i) badanie cytologiczne szpiku,
- j) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL (opcjonalnie),
- k) USG wątroby i śledziony.

#### **1.2 Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej imatinibem:**

Raz w miesiącu, przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co 90 dni

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina,
- e) badanie cytogenetyczne szpiku lub krwi obwodowej.

Badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku: co pół roku przez pierwszy rok, następnie, po uzyskaniu całkowitej remisji cytogenetycznej, co rok.

Badanie ilościowe PCR: po uzyskaniu całkowitej remisji cytogenetycznej co 90 dni. W razie niemożności wykonania badania ilościowego, badanie jakościowe PCR.

## **2 .Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem**

### **2.1 Badania przy kwalifikacji**

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina,
- e) fosfataza alkaliczna granulocytów,

- f) badania ogólne moczu,
- g) badanie cytogenetyczne szpiku,
- h) badanie cytogenetyczne krwi,
- i) badanie cytologiczne szpiku,
- j) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL (opcjonalnie),
- k) USG wątroby i śledziony.

### **2.3 Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem**

Pierwsze 2 miesiące leczenia- co 7 dni, następnie co 30 dni (po uzyskaniu remisji hematologicznej co 90 dni):

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina.

Badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku: co 90 dni przez pierwszy rok, następnie co pół roku.

Badanie ilościowe PCR: po uzyskaniu całkowitej remisji cytogenetycznej co 90 dni.

## **3. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem**

### **3.1 Badania przy kwalifikacji**

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina,
- e) fosfataza alkaliczna granulocytów,
- f) badania ogólne moczu,
- g) badanie cytogenetyczne szpiku,
- h) badanie cytogenetyczne krwi,
- i) badanie cytologiczne szpiku,
- j) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL (opcjonalnie),
- k) USG wątroby i śledziony.

### **3.2 Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem**

Raz w miesiącu (po uzyskaniu remisji hematologicznej co 90 dni):

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina,

Badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku: co 90 dni przez pierwszy rok, następnie co pół roku.

Badanie ilościowe PCR: po uzyskaniu całkowitej remisji cytogenetycznej co 90 dni

## **II. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej u dzieci Imatinibem**

### **1.1 Badania przy kwalifikacji**

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina,
- e) fosfataza alkaliczna granulocytów,
- f) badania ogólne moczu,
- g) badanie cytogenetyczne szpiku,
- h) badanie cytogenetyczne krwi,
- i) badanie cytologiczne szpiku,
- j) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL (opcjonalnie),
- k) USG wątroby i śledziony.

### **1.2 Monitorowanie leczenia**

Raz w miesiącu przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co 90 dni:

- a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty),
- b) AspAT, AlAT,
- c) kreatynina,
- d) bilirubina,
- e) fosfataza alkaliczna granulocytów,
- f) badania ogólne moczu.

Raz w miesiącu przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co 90 dni - badanie ilościowe PCR (BCR-ABL/ABL ratio).

Co 90 dni - badanie cytogenetyczne szpiku.

Co 90 dni - USG jamy brzusznej.

Co 180 dni - badanie histologiczne szpiku.