

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

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p><b>W ramach programu lekowego chorym na ostrą białaczkę szpikową udostępnia się poniższe terapie, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</b></p> <p><b>1) w 1. linii leczenia:</b></p> <p>a) <i>leczenie midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (pacjenci z mutacją FLT3),</i> albo</p> <p>b) <i>leczenie gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (bez względu na status mutacji FLT3),</i> albo</p> <p>c) <i>leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (bez względu na status mutacji FLT3),</i> albo</p> <p>d) <i>leczenie iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną (pacjenci z mutacją IDH1);</i></p> <p><b>2) w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej albo indukującej i konsolidującej u chorych na ostrą białaczkę szpikową:</b></p> <p>a) <i>leczenie azacytydyną doustną w monoterapii;</i></p> <p><b>3) w 2. i kolejnych liniach leczenia:</b></p> <p>a) <i>leczenie gilterytynibem w monoterapii (pacjenci z mutacją FLT3).</i></p>	<p><b>1. Dawkowanie leków w terapii</b></p> <p><b>1.1. midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną</b></p> <p><b>1.1.1. Leczenie indukujące</b></p> <p><u>Pierwszy cykl:</u> Midostauryna – zalecana dawka 50 mg doustnie dwa razy na dobę od 8. do 21. dnia cyklu. Daunorubicyna – dawka 60 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podawana w infuzji dożylniej w okresie od 1. do 3. dnia cyklu. Cytarabina – dawka 100-200 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podawana w ciągłej infuzji dożylniej w okresie od 1. do 7. dnia cyklu.</p> <p><u>Drugi cykl:</u> 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).</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p><b>1.1. Badania przy kwalifikacji do 1. linii leczenia oraz do 2. i kolejnych linii leczenia ostrej białaczki szpikowej</b></p> <p>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:</p> <p>a) potwierdzające obecność mutacji <i>FLT3</i> (wewnątrzrandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]) – w przypadku terapii <i>midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną</i> oraz <i>gilterytynibem w monoterapii</i>.</p> <p>U chorych z opornością na leczenie, którzy kwalifikowani są do leczenia gilterytynibem możliwe jest uwzględnienie badania immunofenotypowego i badania mutacji <i>FLT3</i> wykonanych przed rozpoczęciem leczenia indukującego),</p>

<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>2) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>3) stan sprawności według ECOG: 0-2, jeśli ECOG 2 wynika z aktywności ostrej białaczki przed rozpoczęciem leczenia 1. linii (za wyjątkiem kwalifikacji do terapii <i>wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną</i> – pkt. 1.2.3.4.b oraz za wyjątkiem kwalifikacji do terapii <i>iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną</i> – pkt 1.2.4.5.b);</li> <li>4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>5) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;</li> <li>6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>7) brak zdiagnozowanej ostrej białaczki promielocytowej;</li> <li>8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne ekspertów European LeukemiaNet;</li> <li>9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</li> </ol> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii</b></p>	<p><b>1.1.2. Leczenie konsolidujące</b></p> <p>U pacjentów, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję (CR) stosuje się od 3 do 4 cykli leczenia konsolidującego:</p> <p>Midostauryna – zalecana dawka 50 mg doustnie dwa razy na dobę od 8. do 21. dnia każdego cyklu.</p> <p>Pośrednie dawki cytarabiny – 1000-1500 mg/m<sup>2</sup> (500-1000 mg/m<sup>2</sup>, 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.</p> <p><b>1.2. <i>gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną</i></b></p> <p><b>1.2.1. Leczenie indukujące</b></p> <p><u>Pierwszy cykl:</u></p> <p>Gemtuzumab ozogamycyny – zalecana dawka 3 mg/m<sup>2</sup> pc./dawkę (maksymalnie 1 fiołka 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.</p> <p>Daunorubicyna – dawka 60 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podawana w infuzji dożylny w okresie od 1. do 3. dnia.</p> <p>Cytarabina – dawka 100-200 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podawana w ciągłej infuzji dożylny w okresie od 1. do 7. dnia.</p> <p><u>Drugi cykl:</u></p> <p>Jeżeli konieczny jest drugi cykl leczenia indukującego, gemtuzumabu ozogamycyny nie</p>	<p>b) badanie immunofenotypowe potwierdzające ekspresję antygenu CD33 na komórkach blastycznych – w przypadku terapii <i>gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną</i>,</p> <p>c) potwierdzające obecność mutacji R132 w genie <i>IDH1</i> – w przypadku terapii <i>iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną</i>;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) ocena stanu ogólnego (ECOG);</li> <li>3) ocena chorób współistniejących (HCT-CI);</li> <li>4) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>b) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</li> <li>e) oznaczenie stężenia sodu,</li> <li>f) oznaczenie stężenia potasu,</li> <li>g) oznaczenie stężenia wapnia,</li> <li>h) oznaczenie stężenia glukozy we krwi,</li> <li>i) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> <li>j) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>k) oznaczenie APTT,</li> </ol> </li> <li>l) oznaczenie czasu protrombinowego (PT) lub INR,</li> </ol>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><b>1.2.1. midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa;</li> <li>3) udokumentowana obecność mutacji genu <i>FLT3</i> (wewnątrzrandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]);</li> <li>4) kwalifikowanie się pacjenta do intensywnej chemioterapii indukującej.</li> </ol>	<p>należy podawać podczas tego cyklu. Podczas drugiego cyklu leczenia indukującego należy podawać wyłącznie daunorubicynę i cytarabinę w następującym zalecanym schemacie dawkowania:</p> <p>Daunorubicyna – dawka 60 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podawana w okresie od 1. do 2. dnia cyklu.</p> <p>Cytarabina – dawka 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. (500-1000 mg/m<sup>2</sup>, jeśli chory ≥60 lat) podawana w 3-godzinnym wlewie dożylnym, co 12 godzin w okresie od 1. do 3. dnia cyklu.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>m) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</li> <li>n) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>5) elektrokardiografia (EKG);</li> <li>6) ECHO serca (do decyzji lekarza);</li> <li>7) RTG klatki piersiowej (do decyzji lekarza);</li> <li>8) punkcja łądźwiowa (tylko u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN);</li> <li>9) dodatkowo w przypadku terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie eGFR,</li> <li>b) przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb);</li> </ol> </li> <li>10) dodatkowo w przypadku terapii gilterytynibem w monoterapii: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia magnezu,</li> <li>b) oznaczenie kinazy fosfokreatynowej,</li> <li>c) oznaczenie fosfatazy alkalicznej (ALP).</li> </ol> </li> </ol>
<p><b>1.2.2. gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 15 lat i powyżej;</li> <li>2) nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa występująca <i>de novo</i> z ekspresją antygenu CD33 na komórkach blastycznych;</li> <li>3) brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej;</li> <li>4) kwalifikowanie się pacjenta do intensywnej chemioterapii indukującej;</li> <li>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);</li> <li>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.</li> </ol>	<p><b>1.2.2. Leczenie konsolidujące</b></p> <p>U pacjentów, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję (CR) stosuje się od 2 do 4 cykli leczenia konsolidującego:</p> <p>Gemtuzumab ozogamycyny – dawka 3 mg/m<sup>2</sup> pc./dawkę (maksymalnie 1 fiołka 5 mg) podawana w 1. dniu cyklu (maksymalnie do dwóch cykli).</p> <p>Pośrednie dawki cytarabiny – 1000-1500 mg/m<sup>2</sup> (500-1000 mg/m<sup>2</sup>, 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.</p>	
<p><b>1.2.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa występująca <i>de novo</i> lub wtórna, zdiagnozowana w oparciu o obowiązujące kryteria WHO;</li> </ol>	<p><b>1.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną</b></p> <p>Wenetoklaks – podawany doustnie według poniższego schematu dawkowania:</p> <p>Dzień 1: 100 mg/dobę;</p> <p>Dzień 2: 200 mg/dobę;</p> <p>Dzień 3 i kolejne: 400 mg/dobę.</p>	<p><b>1.2. Badania przy kwalifikacji do leczenia podtrzymującego doustną azacytydyną</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>3) badanie potwierdzające remisję choroby – biopsja aspiracyjna szpiku (badanie powinno być wykonane w ciągu nie więcej niż 2 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia).</li> </ol>

<p>3) brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej (za wyjątkiem leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem, przygotowującego pacjenta do leczenia <i>wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną</i>);</p> <p>4) niekwalifikowanie się do standardowej chemioterapii indukującej, definiowane jako:</p> <p>a) wiek 75 lat i powyżej,</p> <p>lub</p> <p>b) wiek 18-74 lat i obecność co najmniej jednego czynnika wymienionego poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ECOG 2 lub 3 (jeśli ECOG 2 wynika z obecności chorób współistniejących),</li> <li>– wcześniejsza zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia lub frakcja wyrzutowa <math>\leq 50\%</math> lub przewlekła, stabilna dławica piersiowa,</li> <li>– zdolność dyfuzji gazów w płucach - DLCO <math>\leq 65\%</math> lub pierwszosekundowa natężona pojemność wydechowa - FEV1 <math>\leq 65\%</math>,</li> <li>– klirens kreatyniny <math>\geq 30</math> ml/min do <math>&lt;45</math> ml/min,</li> <li>– umiarkowane zaburzenia czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny <math>&gt;1,5</math> do <math>\leq 3</math> ULN,</li> <li>– jakiegokolwiek inne schorzenie uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii dające w skali indeksu chorób współistniejących (HCT-CI) <math>\geq 3</math> punktów lub w skali oceny podstawowych czynności życia codziennego (ADL) <math>&lt;6</math> punktów.</li> </ul> <p><b>1.2.4. iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną</b></p> <p>1) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>2) nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa;</p> <p>3) brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej (za wyjątkiem leczenia cytoredukcyjnego, np. hydroksymocznikiem, przygotowującego pacjenta do leczenia);</p>	<p>W trakcie leczenia wenetoklaksem należy stosować profilaktykę zespołu rozpadu guza (TLS – Tumor Lysis Syndrome), zgodnie z opisem zawartym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>W przypadku jednoczesnego stosowania leków będących silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A należy zmodyfikować dawkę wenetoklaksu zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Azacytydyna – dawka 75 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana podskórnie lub dożylnie w dniach od 1-7 każdego 28-dniowego cyklu, począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu.</p> <p><b>1.4. iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni.</p> <p>Iwosydenib – zalecana dawka wynosi 500 mg (2 tabletki po 250 mg) podawana doustnie 1 raz na dobę. Leczenie iwosydenibem należy rozpocząć w dniu 1. cyklu 1. w skojarzeniu z azacytydyną.</p> <p>Azacytydyna – dawka 75 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana podskórnie lub dożylnie 1 raz na dobę w dniach od 1. do 7. dnia każdego cyklu.</p> <p><b>1.5. azacytydyną doustną w monoterapii</b></p> <p>Azacytydyna – zalecana dawka 300 mg podawana doustnie 1 raz na dobę w dniach 1-14 każdego 28-dniowego cyklu.</p> <p>W przypadku nawrotu choroby, gdy odsetek blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym wynosi 5–15%, należy, po wykonaniu oceny klinicznej,</p>	<p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w przypadku terapii</b></p> <p><b>2.1. midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną</b></p> <p>1) biopsja aspiracyjna szpiku wraz z oceną odpowiedzi na leczenie po pierwszym (oraz drugim, jeżeli był podany) cyklu indukującym;</p> <p>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;</p> <p>3) raz w tygodniu w trakcie terapii indukującej i konsolidującej, a także przed każdym cyklem konsolidującym lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie stężenia sodu,</li> <li>c) oznaczenie stężenia potasu,</li> <li>d) oznaczenie stężenia wapnia,</li> <li>e) oznaczenie stężenia glukozy we krwi,</li> <li>f) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> <li>g) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>h) oznaczenie APTT,</li> <li>i) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);</li> </ul>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>4) udokumentowana obecność mutacji R132 w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (<i>IDH1</i>);</p> <p>5) niekwalifikowanie się do standardowej chemioterapii indukującej, definiowane jako:</p> <p>a) wiek 75 lat i powyżej,</p> <p>lub</p> <p>b) wiek 18-74 lat i obecność co najmniej jednego czynnika wymienionego poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECOG 2 lub 3 (jeśli ECOG 2 wynika z obecności chorób współistniejących),</li> <li>- wcześniejsza zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia lub frakcja wyrzutowa <math>\leq 50\%</math> lub przewlekła, stabilna dławica piersiowa,</li> <li>- zdolność dyfuzji gazów w płucach - DLCO <math>\leq 65\%</math> lub pierwszosekundowa natężona pojemność wydechowa - FEV1 <math>\leq 65\%</math>,</li> <li>- klirens kreatyniny <math>\geq 30</math> ml/min do <math>&lt;45</math> ml/min,</li> <li>- umiarkowane zaburzenia czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny <math>&gt;1,5</math> do <math>\leq 3</math> ULN,</li> <li>- jakiegokolwiek inne schorzenie uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii w ocenie lekarza prowadzącego.</li> </ul> <p><b>1.2.5. azacytydyną doustną w monoterapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) ostra białaczka szpikowa w potwierdzonej pierwszej całkowitej remisji lub potwierdzonej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej albo indukującej i konsolidującej;</li> <li>3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub brak zgody pacjenta na taką procedurę.</li> </ol> <p><b>1.2.6. gilteryty nibem w monoterapii</b></p>	<p>rozważyć wydłużenie schematu dawkowania z 14 do 21 dni powtarzającego się 28-dniowego cyklu. Produktu leczniczego nie należy podawać dłużej niż 21 dni w ciągu każdego 28-dniowego cyklu.</p> <p>Azacytydyny doustnej nie należy podawać zamiennie z azacytydyną w formie wstrzyknięć.</p> <p><b>1.6. gilteryty nibem w monoterapii</b></p> <p>Gilteryty nib – zalecana dawka początkowa 120 mg podawana doustnie raz na dobę.</p> <p>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.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania leków</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>	<p>4) przed rozpoczęciem każdego cyklu lub częściej, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta – elektrokardiografia (EKG);</p> <p><b>2.2. gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) biopsja aspiracyjna szpiku wraz z morfologią krwi z rozmazem i oceną odpowiedzi na leczenie po każdym leczeniu indukującym i konsolidującym;</li> <li>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:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>c) oznaczenie APTT,</li> <li>d) oznaczenie czasu protrombinowego (PT) lub INR;</li> </ol> </li> <li>3) przed rozpoczęciem każdego cyklu lub częściej, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta – elektrokardiografia (EKG);</li> </ol> <p><b>2.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) biopsja aspiracyjna szpiku w celu oceny odpowiedzi na leczenie po 1 cyklu, a w przypadku braku całkowitej remisji, ponowna biopsja po 2. cyklu, a następnie co 2 kolejne</li> </ol>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>1) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>2) ostra białaczka szpikowa ze stwierdzoną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) opornością na leczenie (brak całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną po co najmniej jednym cyklu terapii indukującej),</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>b) nawrotem po leczeniu ostrej białaczki szpikowej - wymagane potwierdzenie w nawrocie obecności mutacji <i>FLT3</i>, tj. <i>FLT3-ITD</i>, <i>FLT3-TKD/D835</i> lub <i>FLT3-TKD/I836</i> z materiału ze szpiku kostnego lub krwi lub ogniska pozaszpikowego.</li> </ul> <p>W przypadku oporności choroby nie ma konieczności powtarzania badania mutacji <i>FLT3</i>.</p> <p><b>1.3.</b> 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.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p> <p><b>2.1. midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) leczenie indukujące – to 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);</li> </ul>		<p>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;</p> <p>2) przed pierwszym podaniem wenetoklaksu oraz przez okres dostosowania dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia potasu,</li> <li>e) oznaczenie stężenia fosforanów,</li> <li>f) oznaczenie stężenia wapnia,</li> <li>g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> </ul> <p>3) po okresie dostosowywania dawki, przed każdym cyklem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia potasu,</li> <li>d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> </ul> <p><b>2.4. iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną</b></p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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.

### **2.2. gemtuzumabem ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabina**

1) leczenie indukujące – to 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.

### **2.3. wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną**

1) do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

### **2.4. iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną**

1) biopsja aspiracyjna szpiku w celu oceny odpowiedzi na leczenie po 3 cyklach ( $\pm 1$  cykl) i po 6 cyklach ( $\pm 1$  cykl) oraz zawsze w przypadku podejrzenia progresji lub decyzji lekarza prowadzącego;

2) co najmniej 1 raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, raz na 2 tygodnie w drugim miesiącu leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu:

a) morfologia krwi z rozmazem,

b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,

c) oznaczanie stężenia potasu w surowicy krwi,

d) oznaczanie stężenia magnezu w surowicy krwi,

e) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,

f) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);

3) co najmniej 1 raz w tygodniu przez pierwsze 3 tygodnie leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego cyklu, oraz dodatkowo w razie wskazań klinicznych – elektrokardiografia (EKG);

### **2.5. azacytydyną doustną w monoterapii**

1) biopsja aspiracyjna szpiku w przypadku podejrzenia nawrotu/progresji choroby lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi;

- 1) do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

### **2.5. 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 zalecanej 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 gilterytynibem 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.

### **3. Kryteria wyłączenia z programu**

- 1) brak skuteczności terapii definiowany jako:
- a) 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*,
  - b) progresja choroby w trakcie leczenia – w przypadku terapii *wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną* lub *iwosydenibem w skojarzeniu z azacytydyną* lub *gilterytynibem w monoterapii* (pomimo zwiększenia dawki gilterytynibu);

- 2) morfologia krwi z rozmazem – co drugi tydzień przez pierwsze 2 cykle leczenia (56 dni), a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia.

W przypadku modyfikacji dawki leku konieczne dodatkowe monitorowanie morfologii co drugi tydzień przez następne 2 cykle leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

### **2.6. 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:
  - a) morfologia krwi z rozmazem,
  - b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
  - c) oznaczenie stężenia potasu,
  - d) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,
  - e) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
  - f) oznaczenie stężenia magnezu,
  - g) oznaczenie kinazy fosfokreatynowej,



<p>c) progresja choroby w trakcie leczenia (tj. ponad 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym) – w przypadku terapii <i>azacytydyną doustną w monoterapii</i>;</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>5) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego;</p> <p>7) przeprowadzenie zabiegu przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) – w przypadku terapii <i>midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną</i> lub <i>gilterytynibem w monoterapii</i>.</p>		<p>h) oznaczenie fosfatazy alkalicznej (ALP);</p> <p>3) w 2. i 3. tygodniu po rozpoczęciu leczenia oraz przed rozpoczęciem lub w pierwszym tygodniu każdego z trzech kolejnych miesięcy leczenia – elektrokardiografia (EKG).</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p>Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>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:</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>a) całkowita odpowiedź (CR), w tym CRh (CR z częściową odnową hematopoezy) i CRi (CR z niepełną odnową hematopoezy),</p> <p>b) częściowa odpowiedź (PR),</p> <p>c) choroba stabilna (SD),</p> <p>d) brak odpowiedzi (NR),</p> <p>e) progresja choroby (PD),</p> <p>f) przeżycie bez progresji choroby (PFS),</p> <p>g) przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) tj. niepowodzenia leczenia, nawrotu po remisji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej – jedynie dla terapii <i>iwosydenib</i> w skojarzeniu z <i>azacytydyną</i>;</p> <p>h) przeżycie całkowite (OS);</p> <p>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.</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------