

LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ IMATINIBEM

Opis programu

Leczenie celowane

Jest to nowy sposób leczenia nowotworów polegający na zastosowaniu substancji, która swoiście blokuje patologiczne białko, którego wytwarzanie jest przyczyną nowotworowego zachowania się komórki. To powoduje, że zastosowanie danej cząsteczki (w tym wypadku imatinibu) jest ograniczone wyłącznie do tych sytuacji, w których w komórkach leczonego nowotworu znajduje się białko swoiście reagujące na tę cząsteczkę.

Przewlekła białaczka szpikowa

Istotą przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz) jest klonalny rozrost powstający na poziomie wielopotencjalnej komórki krwiotwórczej. Zwiększona produkcja komórek potomnych dotyczy przede wszystkim linii mieloidalnej, jednak podwyższonej liczbie neutrofilów często towarzyszy nadpłytkowość, a niekiedy także nadkrwistość. PBSz stanowi według różnych źródeł 15-20% wszystkich białaczek. Średnia wieku chorych waha się między 45 a 55 lat. 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. Charakterystyczną cechą stwierdzaną w ponad 95% przypadków PBSz jest obecność chromosomu Filadelfia (Ph), który powstaje w wyniku wzajemnej translokacji długich ramion chromosomów 9 i 22 (9q+;22q-). Efektem tej translokacji jest przeniesienie onkogenu Abelsona (ABL) z chromosomu 9 na chromosom 22 w ściśle określone miejsce złamań (breakpoint cluster region – BCR) tworząc nowy, patologiczny gen *BCR-ABL*. Gen *BCR-ABL* koduje białko, które wykazuje nieprawidłową, zwiększoną aktywność kinazy tyrozynowej. Przyjmuje się, że nieprawidłowa ekspresja kinazy tyrozynowej ABL jest podstawowym czynnikiem transformacji nowotworowej w PBSz i właśnie kinaza ABL jest odpowiedzialna za niekontrolowaną proliferację oraz hamowanie procesu apoptozy zmutowanych komórek krwiotwórczych (zwłaszcza linii

granulocytarnej). Faza kryzy blastycznej odpowiada ostrej białaczce i jest leczona, jak ostra białaczka, co nie jest przedmiotem tego programu.

Jedyną metodą umożliwiającą wyleczenie PBSz jest przeszczepienie allogenicznego szpiku, które stosuje się obecnie w tej chorobie jako leczenie pierwszorazowe w fazie przewlekłej u osób posiadających rodzinny dawcę szpiku do 45 roku życia, a u osób, dla których udaje się znaleźć niespokrewnionego dawcę szpiku do 35 roku życia. To wyleczenie uzyskuje się u 50-70% chorych. W innych fazach choroby leczenie to (w zależności od stanu chorego) bywa stosowane do 60 roku życia z wykorzystaniem dawców rodzinnych i do 50 roku życia z wykorzystaniem dawców niespokrewnionych. Jednakże, wyniki lecznicze oraz liczba powikłań po przeszczepieniu szpiku wykonanym w późniejszym okresie choroby są znacznie gorsze niż w ciągu roku od jej rozpoznania. Wyleczenie uzyskuje się u 10-30% chorych.

Dla chorych w fazie przewlekłej, którzy albo są starsi niż wspomniano, albo nie mają żadnego dawcy szpiku albo wreszcie mają przeciwwskazania do wykonania zabiegu dostępne są obecnie trzy metody farmakologiczne, z których pierwsza (hydroksykarbamid) umożliwia średnie przeżycie 3 lat (a więc nie wydłuża przeżycia, ale poprawia jego komfort), druga (interferon) umożliwia średnie przeżycie 5 lat, a trzecia (imatinib) umożliwia średnie przeżycie, co najmniej 10 lat, jeśli jest zastosowana jako leczenie pierwszorazowe.

Imatinib

Imatinib jest przedstawicielem nowej grupy leków przeciwnowotworowych – oddziałujących na zaburzenia na poziomie molekularnym, którym przypisuje się istotny udział w patogenezie nowotworu. Imatinib konkurencyjnie blokuje miejsce wiązania ATP kinaz tyrozynowych (w tym kinazy kodowanej przez BCR-ABL, lecz także c-KIT i PDGF), co w konsekwencji prowadzi do zahamowania fosforylacji białek biorących udział w przekazywaniu sygnałów komórkowych. Imatinib powoduje zahamowanie proliferacji oraz apoptozę komórek hematopoetycznych, które wykazują ekspresję BCR-ABL. Na ogół nie wpływa istotnie na prawidłowe krwiotworzenie. Wyniki badań klinicznych dowodzą, że preparat powoduje u znacznej większości chorych remisję hematologiczną, a następnie cytogenetyczną, a u niektórych również remisję molekularną. Najlepsze efekty uzyskuje się u chorych w fazie przewlekłej PBSz, pierwotnie leczonych imatinibem, gorsze u chorych wcześniej leczonych innymi lekami, a jeszcze gorsze u chorych w fazie przyspieszonej. Imatinib jest też z dobrym skutkiem stosowany u chorych, u których PBSz nawróciła po przeszczepieniu szpiku (około 20% chorych w ten sposób leczonych). Dla uzyskania i podtrzymania efektu lek wymaga

ciągłego stosowania tak długo, dopóki nie rozwinie się oporność. Jeżeli lek w ciągu 3 miesięcy stosowania nie spowoduje remisji hematologicznej, a w ciągu 6 miesięcy stosowania nie spowoduje remisji cytogenetycznej mniejszej, (co najmniej 35% metafaz bez chromosomu Filadelfia) istnieją znikome szanse na jego dalszą skuteczność i bardzo duże ryzyko rozwoju całkowitej oporności na lek. Podobnie utrata wcześniej uzyskanej remisji hematologicznej, cytogenetycznej lub pojawienie się nowych aberracji chromosomalnych są dowodami na pojawienie się oporności na lek i wskazaniem do zaprzestania jego stosowania.

W Polsce Imatinib został pierwotnie zarejestrowany ze wskazaniem do leczenia chorych dorosłych z PBSz z chromosomem Filadelfia, w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, a także w przebiegu przełomu blastycznego, a następnie tę rejestrację rozszerzono na leczenie pierwszorazowe.

Cel wprowadzenia programu

- Umożliwienie uzyskania i utrzymania, co najmniej mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej u chorych ze świeżo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, którzy nie mają wskazań lub możliwości (brak dawcy) do wykonania przeszczepienia allogenicznego szpiku lub, u których oczekiwanie na taki zabieg się wydłuża;
- Utrzymanie, co najmniej remisji cytogenetycznej większej u chorych z przewlekłą fazą PBSz dotychczas leczonych imatinibem (kontynuacja dotychczasowego leczenia)
- Umożliwienie uzyskania i utrzymania, co najmniej mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej u chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, wcześniej leczonych hydroksykarbamidem lub interferonem alfa bez uzyskania remisji cytogenetycznej lub w razie utraty tej remisji.
- Umożliwienie uzyskania i utrzymania, co najmniej remisji hematologicznej u chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przyspieszonej, o ile nie rozwinęła się ona w trakcie wcześniejszego leczenia imatinibem.
- Umożliwienie dostępu chorych ubezpieczonych do nowatorskich metod leczenia PBSz.
- Do programu nie włączono kryzy blastycznej, gdzie powodzenie bywa jedynie krótkotrwałe, a nadto z reguły dynamika choroby jest zbyt duża, aby chory mógł doczekać efektu działania imatinibu. Zakres przedmiotu konkursu

Przedmiotem konkursu jest finansowanie kosztów leku podawanego w ramach programu leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

Kryteria doboru pacjenta

Do leczenia imatinibem w ramach obecnego programu kwalifikują się chorzy spełniający następujące kryteria:

- rozpoznanie: przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+):
 - w fazie przewlekłej – chorzy dotychczas leczeni imatinibem, u których uzyskano, co najmniej mniejszą odpowiedź cytogenetyczną (kontynuacja dotychczasowego leczenia imatinibem – pierwszej kolejności finansowania)
 - w fazie przewlekłej – świeżo rozpoznana w trakcie przedłużającego się poszukiwania dawcy szpiku (w drugiej kolejności finansowania);
 - w fazie przewlekłej – świeżo rozpoznana – pozostali chorzy (w trzeciej kolejności finansowania)
 - w fazie przewlekłej – chorzy wcześniej leczeni hydroksykarbamidem lub interferonem bez uzyskania remisji cytogenetycznej (w czwartej kolejności finansowania) lub nietolerujący leczenia (udokumentowany III i IV stopień toksyczności wg WHO)
 - w fazie przyspieszonej bez dodatkowych aberracji chromosomalnych, wcześniej leczeni bez wykorzystania imatinibu;
- wiek: powyżej 18 r.ż;
- stan ogólny wg WHO < 3;

Kryteria doboru ośrodka realizującego program

- Kwalifikacje personelu
- lekarze specjaliści z zakresu hematologii z praktycznym, kilkuletnim doświadczeniem w prowadzeniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową;
- pielęgniarki z kilkuletnim stażem pracy w ośrodkach o specyfice hematologicznej.
 - Warunki lokalowe oraz wyposażenie
- szpital specjalistyczny z poradnią hematologiczną oraz możliwością stałego monitorowania skuteczności stosowanej terapii oraz diagnozowania i leczenia powikłań i działań niepożądanych;
- zaplecze laboratoryjne z możliwością przeprowadzenia następujących badań:
 - morfologia krwi z rozmazem;

- podstawowe badania biochemiczne (zwłaszcza aktywność transaminaz, stężenie bilirubiny, aktywność fosfatazy zasadowej);
- badanie cytogenetyczne szpiku (analiza minimum 25 metafaz pod kątem znalezienia komórek zawierających chromosom Filadelfia) i/lub badanie FISH
- w miarę możliwości badanie molekularne RT-PCR na obecność genu BCR-ABL;
- pracownia USG, w której można wykonać badanie USG jamy brzusznej (ze szczególnym uwzględnieniem wielkości śledziony).

Sposób postępowania

- **Przy włączeniu pacjenta do programu Świadczeniodawca zobowiązany jest do wypełnienia Karty Rejestracyjnej do programu Leczenia PBS Imatinibem i przedstawienia jej razem z rozliczeniem finansowym do właściwego OW NFZ**

- Dawkowanie

zalecaną dawkę należy przyjmować raz dziennie, doustnie

- faza przewlekła – 400 mg/dobę, w uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 600 mg/dobę;
- faza akceleracji – 600 mg/dobę, w uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg/dobę (podawanych w dwóch dawkach po 400 mg).

- Monitorowanie stanu chorego

Badanie chorego pod kątem występowania lub nasilenia działań niepożądanych leku (ocena toksyczności wg skali WHO), należy przeprowadzać w trakcie każdej wizyty chorego u lekarza prowadzącego – nie rzadziej niż raz na 3-4 tygodnie.

Należy uwzględnić przede wszystkim:

- badanie ogólne
- podstawowe badania biochemiczne (z uwzględnieniem aktywności transaminaz wątrobowych, stężenia bilirubiny, aktywności fosfatazy zasadowej);
- morfologię krwi z rozmazem.

- Monitorowanie wyników leczenia

Obejmuje ocenę odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej. Badania należy przeprowadzać –.

- morfologia krwi z rozmazem pierwsze po 4 tygodniach leczenia, kolejne co najmniej co miesiąc do czasu uzyskania remisji hematologicznej, a następnie co najmniej co 3 miesiące;

- badanie cytogenetyczne szpiku (analiza minimum 25 metafaz); co 6 miesięcy, a w razie braku remisji hematologicznej również po pierwszych 3 miesiącach leczenia
- badanie molekularne (RT-PCR) po roku leczenia
- opcjonalnie badanie ilościowe PCR (jeśli jest dostępne) z interpretacją zgodnie z zasadami dla tego badania.
- badanie USG jamy brzusznej (ze szczególnym uwzględnieniem wielkości śledziony).
- Kryteria skuteczności leczenia
 - dla fazy przewlekłej - uzyskanie całkowitej remisji hematologicznej i, co najmniej remisji cytogenetycznej mniejszej (więcej niż 35% metafaz Ph-) w okresie nie dłuższym niż 6 miesięcy leczenia;
 - dla fazy akceleracji - remisja hematologiczna.
- Wskazania do przerwania leczenia
 - pojawienie się objawów nadwrażliwości na imatinib;
 - toksyczność wg WHO >3, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość) działań niepożądanych;
 - brak skuteczności leku po 6 miesiącach stosowania leku (brak remisji hematologicznej, brak remisji cytogenetycznej mniejszej (więcej 35 % komórek Ph-));
 - znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego chorego;
 - 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 chorych z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.

Monitorowanie wyników programu

Celem monitorowania wyników programu przewiduje się zbieranie następujących danych:

- identyfikator chorego (PESEL);
- rozpoznanie choroby podstawowej;
- wskazania do leczenia imatinibem;

- daty rozpoczęcie leczenia i zakończenia leczenia;
- dawkowanie imatinibu;
- sumaryczną dawkę imatinibu wykorzystaną w leczeniu (jeżeli leczenie trwa ponad rok - dawka roczna leku);
- ocenę wyników leczenia - odpowiedzi hematologicznej, odpowiedzi cytogenetycznej, ewentualnie odpowiedzi molekularnej oraz stopnia nasilenia działań (ocena toksyczności w/g skali WHO).;
- **co 6 miesięcy prowadzonego leczenia Świadczeniodawca jest zobowiązany do wypełniania Karty Sprawozdawczej do programu dla każdego pacjenta i przedstawiania jej właściwemu OW NFZ.**

KARTA REJESTRACYJNA DO LECZENIA IMATINIBEM CHOREGO NA PBSZ

Ośrodek			
Osoba zgłaszająca (telefon)			
DANE PODSTAWOWE			
Imię i nazwisko			Pesel:
Miejsce zamieszkania	Województwo		
	Adres i telefon		
ROZPOZNANIE			
Objawy kliniczne:			
Data rozp.	(dd-mm-rr)		
Faza choroby	Przewlekła	Akceleracja	Kryza blastyczna
Wielkość śledziony	(cm poniżej łuku)		
Wielkość wątroby	(cm poniżej łuku)		
BADANIA LABORATORYJNE			
Morfologia			
WBC	G/l		
Hemoglobina	G/dl		
Płytki	G/L		
Rozmaz krwi obwodowej			
Blasty	%		
Bazofile	%		

Eozynofile	%	
Obecność kom Ph+ lub BCR/ABL		
Badanie cytogenetyczne szpiku (data)	TAK (%komórek Ph dodatnich)	NIE
Badanie krwi obwodowej techniką FISH (data)	% komórek BCR/ABL	
Badanie molekularne (data)	Tak	Nie
WCZEŚNIEJSZE LECZENIE		
	Rozpoczęcie	Zakończenie
Hydrokartybamid (dawka)		
Interferon alfa (dawka)		
Imatinib (dawka)		
BMT (rodzaj)		
Inne (jakie)		
Wskaźnik Hasforda		
Wskaźnik Grathwola		
Stan poszukiwań dawcy szpiku:		

KARTA SPRAWOZDAWCZA LECZENIA IMATINIBEM CHORYCH NA PBSZ

Ośrodek			
Osoba zgłaszająca (telefon)			
DANE PODSTAWOWE			
Imie i nazwisko			Pesel
Miejsce zamieszkania	Województwo		
	Adres i telefon		
PO 6/12/18/24/30/36/42/48/54/60 MIESIĄCACH/ZAKOŃCZENIU LECZENIA (niewłaściwe skreślić)			
Faza choroby	Przewlekła	Akceleracja	Kryza blastyczna
Wielkość śledziony (cm poniżej łuku)			

Wielkość wątroby (cm poniżej łuku)				
BADANIA LABORATORYJNE				
Morfologia (w odstępach 2-miesięcznych w ciągu 6 miesięcy)				
		Po 2 mies.	Po 4 mies.	Po 6 mies.
WBC	G/l			
Hemoglobina	G/dl			
Płytki	G/L			
Rozmaz krwi obwodowej				
		Po 2 mies.	Po 4 mies.	Po 6 mies.
Blasty	%			
Bazofile	%			
Eozynofile	%			
Obecność kom Ph+ lub BCR/ABL (na zakończenie okresu)				
Badanie cytogenetyczne szpiku (data)	TAK (% komórek Ph dodatnich)	NIE		
Badanie krwi obwodowej techniką FISH (data)	% komórek BCR/ABL dodatnich			
Badanie molekularne (rodzaj, data)	Tak	Nie		
Odpowiedz cytogenetyczna	Całkowita	Większa	Mniejsza	Brak
Zmiana dawkowania imatinibu : NIE				
Zmiana dawkowania imatinibu : TAK <i>jeśli tak to zaznacz niżej powód zmiany dawkowania</i>				
TOKSYCZNOŚĆ HEMATOLOGICZNA				
TOKSYCZNOŚĆ NIEHEMATOLOGICZNA				
OPORNOŚĆ				
Przeszczerpienie szpiku (data, ośrodek)				
Odstawienie imatinibu (data, przyczyna)				
Zgon (data, przyczyna)				

LECZENIE NADPŁYTKOWOŚCI W PRZEBIEGU ZESPOŁÓW MIELOPROLIFERACYJNYCH ANAGRELIDEM U CHORYCH ŹLE ZNOSZĄCYCH HYDROKSYMOCZNIK.

Opis programu

Nadpłytkowość samoistną (NS) rozpoznaje się, gdy liczba płytek krwi wynosi > 600 G/l (norma 150-400 G/l) po wykluczeniu wtórnej nadpłytkowości oraz nadpłytkowości w przebiegu innych chorób mieloproliferacyjnych. NS jest klonalną chorobą układu krwiotwórczego, zależną od proliferacji prekursorów megakariocytów. NS wraz z czerwienicą prawdziwą, przewlekłą białaczką szpikową i zwłóknieniem szpiku jest zaliczana się do zespołów mieloproliferacyjnych. Częstość występowania NS ocenia się na 5-7/1 milion populacji. NS ujawnia się głównie w 5 i 6 dekadzie życia, ale 10-25 % chorych ma mniej niż 40 lat a choroba pojawia się coraz częściej także w młodym wieku. U osób starszych częstość zachorowania jest podobna u obu płci a wśród młodych chorych przeważają kobiety. Jeżeli nowotworowe płytki są sprawne czynnościowo to ich nadmiar usposabia do powikłań zakrzepowych, a jeżeli nie są sprawne czynnościowo to przeciwnie, u chorego występuje niedobór czynnościowo sprawnych płytek i mimo bezwzględnie nadmiaru tych elementów komórkowych mogą występować powikłania krwotoczne. U chorych, u których stwierdza się wzmożoną gotowość zakrzepową prowadzi on może do powstawania zakrzepów w mikrokrażeniu (80-85 % chorych), ale także w dużych naczyniach żylnych i tętnicznych, co wiedzie do poważnych następstw w postaci, m.in. niestabilnej dławicy piersiowej, zawału mięśnia serca lub udarów mózgu. U połowy kobiet chorych na NS w okresie ciąży wskutek powikłań zakrzepowych dochodzi do poważnych zaburzeń rozwoju łożyska i płodu oraz poronień. Do czynników ryzyka powikłań naczyniowych u chorych na NS należą: wiek > 60 r. ż., hipercholesterolemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, liczba płytek > 1000 G/l, w wywiadzie epizod niedokrwienności lub zakrzepowy oraz palenie tytoniu.

Groźne krwawienia u chorych na NS występują rzadziej niż zakrzepy i są wywołane przez zaburzenia czynności płytek i dodatkowo przez nabytą chorobę von Willebranda, która ujawnia się częściej, gdy liczba płytek jest > 1000 G/l. NS sama z siebie nie powoduje znaczącego skrócenia życia u dotkniętych chorych, ale usposabiając do powikłań takich, jak zawał serca i udar mózgu może je skracać w ten sposób lub, jeżeli powikłanie nie jest śmiertelne powodować istotne kalectwo.

Klasycznie NS jest leczona hydroksymocznikiem, a w przypadkach złej tolerancji interferonem alfa. Do stosowania tych leków są liczne przeciwwskazania, a nadto stosunkowo często są one źle znoszone przez chorych. Mimo to, hydroksymocznik jest nadal podstawowym lekiem w tej chorobie.

Anagrelid

Lek jest pochodną imidazochinazolinową. Skutecznie zmniejsza liczbę płytek krwi prawdopodobnie poprzez hamowanie dojrzewania megakariocytów zmniejszając produkcję płytek krwi i osłabiając ich czynność (głównie agregację). Anagrelid oddziałuje głównie na układ płytkotwórczy, co jest bardzo ważne i korzystne przy przewlekłym stosowaniu.

W Polsce lek zarejestrowany jest ze wskazaniem do leczenia chorych z nadpłytkowością samoistną oraz do leczenia nadpłytkowości w przebiegu innych chorób mieloproliferacyjnych. Około 80 - 90% chorych na NS odpowiada na leczenie anagrelidem.

Cel wprowadzenia programu

- zmniejszenie ryzyka wystąpienia zagrażających zdrowiu i życiu powikłań zakrzepowo-krwotocznych u chorych z nadpłytkowością samoistną opornych na hydroksymocznik lub źle znoszących (WHO – III stopień toksyczności) ten lek.
- poprawa sprawności chorych na NS i jakości ich życia,

Przedmiot konkursu

Przedmiotem konkursu jest finansowanie kosztów leku podawanego w ramach programu leczenia nadpłytkowości anagrelidem.

Kryteria doboru pacjentów

Leczenie anagrelidem (preparat Thromboreductin®) u chorych z nadpłytkowością w przebiegu zespołów mieloproliferacyjnych należy rozpoczynać u następujących chorych, u których albo stwierdzono niedostateczną reakcję na hydroksymocznik albo jest on źle znoszony (udokumentowany III stopień toksyczności wg WHO):

- liczba płytek krwi powyżej 1500 G/l (co najmniej 2 badania w odstępie 1 tygodnia), nawet, jeżeli chory nie ma objawów klinicznych
- liczba płytek 600-1500 G/l (jeśli liczba płytek w ciągu 2 miesięcy zwiększyła się o powyżej 300 G/l, albo występują objawy, które można

wiązać z nadpłytkowością, względnie chory miał w przeszłości powikłania zakrzepowe lub krwotoczne

Zakrzepica:

- a) tętnicza: udar mózgu, zawał serca, obwodowe zaburzenia krążenia tętniczego, choroba wieńcowa,
- b) żylna: zespół Budd-Chiari, zawał płuca, zakrzepica żył podudzia, zakrzepica żyły udowej i biodrowej, zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych,
- Udokumentowane krwawienie powodujące zmniejszenie stężenia Hb o 1g/l.

Kryteria doboru ośrodka realizującego program

Placówką realizującą procedurę powinno być ambulatorium hematologiczne posiadające możliwość stałego monitorowania skuteczności stosowanej terapii.

- kwalifikacje osób udzielających świadczeń:
lekarze specjaliści z zakresu hematologii, posiadający doświadczenie w leczeniu nadpłytkowości
- zabezpieczenie wykonania następujących badań:
 - a/ morfologia krwi
 - b/ stężenie kreatyniny w surowicy krwi
 - c/ poziom AspAT i AlAT w surowicy krwi
 - d) elektrokardiogram

Sposób postępowania

- **Przy włączeniu pacjenta do leczenia Świadczeniodawca zobowiązany jest do wypełnienia Karty Rejestracyjnej do programu i przedstawienie jej wraz z rozliczeniem finansowym do właściwego OW NFZ**
- Dawkowanie
 1. Leczenie należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg/dobę (1 kaps.), przez pierwszy tydzień, a następnie dawkę należy zwiększać co tydzień o 0,5 mg/dobę, aż do uzyskania pożądanego skutku leczniczego: ustąpienie objawów zakrzepowych i/lub normalizacja liczby płytek lub obniżenie ich liczby < 600 G/l lub o 50 % w stosunku od stanu wyjściowego.

Zazwyczaj odpowiedź na leczenie uzyskuje się w ciągu 2 tygodni po zastosowaniu leku w dawce 1 - 3mg / dobę.

2. Terapię należy kontynuować przy użyciu minimalnej skutecznej dawki zabezpieczającej pacjenta przed wystąpieniem epizodów zakrzepowych lub krwotocznych jak też ograniczającej wystąpienie niepożądanych działań leku związanych głównie z jego wpływem na układ krążenia.
3. Anagrelid jest przeznaczony do ciągłego stosowania. Po przerwaniu leczenia, w ciągu kilku dni następuje powrót liczby płytek do obserwowanej przed rozpoczęciem stosowania leku.

- **Monitorowanie wyników leczenia**

1. Liczba płytek krwi oraz obserwacja i ocena objawów klinicznych związanych z nadpłytkowością (powikłania zakrzepowe i/lub krwotoczne)

- Kryteria skuteczności leczenia:

1. brak objawów wskazujących na powikłania zakrzepowo-krwotoczne,
2. utrzymanie liczby płytek < 600 G/l,

- Wskazania do przerwania leczenia:

1. Brak efektu terapeutycznego
2. Wystąpienie działań niepożądanych wymagające przerwania terapii

Monitorowanie wyników programu

W ramach monitorowania wyników programu przewiduje się zbieranie następujących danych:

- identyfikator chorego (PESEL);
- rozpoznanie choroby podstawowej;
- wskazania do leczenia anagrelidem
- daty rozpoczęcie leczenia
- dawkowanie
- ocenę wyników leczenia; jak wyżej
- ocena stopnia nasilenia działań niepożądanych
- uzasadnienie dla kontynuowania terapii;

- **co 6 miesięcy prowadzonego leczenia Świadczeniodawca zobowiązany jest wypełnić Kartę Rejestracyjną do programu dla każdego pacjenta i przedstawić ją właściwemu OW NFZ**

KARTA REJESTRACYJNA DO PROGRAMU LECZENIA NADPŁYTKOWOŚCI ANAGRELIDEM

I. Dane podstawowe

1. Nazwa ośrodka leczącego i jego adres
2. Nazwisko i imię lekarza prowadzącego oraz numer telefonu:
3. Nazwisko i imię chorego
4. Adres chorego
5. PESEL chorego
6. Czy był wcześniej włączony do programu anagrelidowego NFZ?

II. Dane dotyczące wskazań

1. Rozpoznanie choroby podstawowej
2. Data rozpoznania choroby podstawowej
3. Wyniki badań potwierdzające rozpoznanie choroby podstawowej i wykluczających inne możliwe rozpoznania (skupiska megakariocytów w trepanobiopsji, nieobecność zaburzeń cytogenetycznych, obecność śledziony, nieobecność przewlekłej niedokrwistości).
4. Najwyższe stwierdzone wartości bezwzględnej liczby płytek (co najmniej dwa wyniki wraz z podaniem dat)
5. Zakrzepica tętnicza (udar mózgu, zawał serca, choroba wieńcowa, obwodowe zaburzenia krążenia tętniczego) rodzaj zaburzenia i data jego wystąpienia.
6. Zakrzepica żylna (zespół Budd-Chiari, zawał płuca, zakrzepica żył podudzia, zakrzepica żyły udowej i biodrowej, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych): rodzaj zaburzenia i data jego wystąpienia
7. Udokumentowany krwotok powodujący zmniejszenie stężenia Hb o więcej niż 1g/l. Lokalizacja, Hb przed i po, data wystąpienia

III. Dane dotyczące wcześniejszego leczenia

1. nie był wcześniej leczony z powodu nadpłytkowości
2. Data rozpoczęcia leczenia nadpłytkowości
3. Informacja o leczeniu hydroksykarbamidem: od kiedy do kiedy, dawka
4. Informacja o wystąpieniu działań niepożądanych hydroksymocznika WHO III lub IV stopień (Hb poniżej 8 g/dl, neutrofile poniżej 1 G/l, płytki poniżej 50 G/l): wartości, data wystąpienia
5. Informacja o leczeniu interferonem: od kiedy do kiedy, dawka
6. Informacja o wcześniejszym leczeniu anagrelidem: od kiedy do kiedy, dawka

IV: Ocena wyników leczenia

1. Bezwzględna liczba płytek bezpośrednio przed rozpoczęciem terapii anagrelidem i data
2. Liczba płytek w odstępach miesięcznych w trakcie leczenia anagrelidem (6 miesięcy)
3. Wystąpienie zakrzepicy tętniczej: rodzaj zaburzenia i data jego wystąpienia
4. Wystąpienie zakrzepicy żyłnej: rodzaj zaburzenia i data jego wystąpienia
5. Wystąpienie krwotoku: lokalizacja, data, Hb przed i po
6. Wystąpienie niedokrwistości Hb poniżej 8 g/dl, neutropenii poniżej 1 G/l: najniższa wartość tych parametrów i data
7. Ewentualny zgon (data i przyczyna)

KARTA REJESTRACYJNA DO PROGRAMU LECZENIA NADPŁYTKOWOŚCI ANAGRELIDEM

I. Dane podstawowe

Nazwa ośrodka leczącego

Adres ośrodka leczącego

Nazwisko i imię lekarza prowadzącego

Numer telefonu lekarza prowadzącego

Nazwisko i imię chorego

Adres chorego i numer telefonu

PESEL

Czy chory był wcześniej włączony do programu NFZ.....

II. Dane dotyczące wskazań

Choroba podstawowa.....

Data rozpoznania.....

Podstawy rozpoznania:

- Cytogenetyka ujemna

- Śledziona obecna

- Nieobecność niedokrwistości

PLT max data badania

PLT min..... data badania

Zakrzepica tętnicza

- udar mózgu data rozpoznania

- choroba wieńcowa data rozpoznania

- zawał serca data rozpoznania

- choroba zakrzepowo-zatorowa kończyn data rozpoznania

Zakrzepica żylna
 - zespół Budd-Chiari data rozpoznania

 - zawał płuca data rozpoznania

 - zakrzepica żył podudzia data rozpoznania

 - zakrzepica żyły udowej i biodrowej data rozpoznania

 - zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych data rozpoznania
 Krwotok zmniejszający Hb o więcej niż 1 g/dl.....

Lokalizacja
 Data rozpoznania

III. Dane dotyczące wcześniejszego leczenia

Czy nadpłytkowość była wcześniej leczona
 Data rozpoczęcia leczenia
 Hydroksymocznik
 Data rozpoczęcia
 Data zakończenia
 Poziom Hb<8g/dl
 Data wystąpienia
 neutrofile<1G/l
 Data wystąpienia
 PLT<50G/l data wystąpienia

 IFN data rozpoczęcia.....
 Data zakończenia Dawka Anagrelid
 Data rozpoczęcia..... Data
 zakończenia.....

IV: Ocena wyników leczenia

Dawka
 PLT przed Anagrelidem Data badania.....
 PLT w czasie leczenia 1 Data badania.....
 PLT w czasie leczenia 2 Data badania.....
 PLT w czasie leczenia 3 Data badania.....
 PLT w czasie leczenia 4 Data badania.....
 PLT w czasie leczenia 5 Data badania.....
 Zakrzepica tętnicza Data zaburzenia
 Rodzaj zakrzepicy
 Zakrzepica żylna Data zaburzenia
 Rodzaj
 Krwotok udokumentowany Lokalizacja
 Data wystąpienia
 Hb przed krwotokiem
 Hb po krwotoku

Wystąpienie niedokrwistości w czasie leczenia

Hb < 8 g/l

Data badania

.....

neutropenia < 1 G/l.....

Data badania

.....

Zgon

Data zgonu

Data ostatniej obserwacji

„Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządu unaczynionego lub szpiku”

Działanie szeregu czynników genetycznych i ekologicznych sprawia, że wywołane chorobami i starzeniem się upośledzenie czynności poszczególnych narządów nie przebiega w całym ustroju jednolicie. Wskutek tego często pojawiają się sytuacje, w których – mimo całkowitego lub niemal całkowitego wypadnięcia czynności danego narządu – stan innych jest nadal dobry i wystarczający do podtrzymania normalnych funkcji życiowych. W tych przypadkach przywrócenie czynności zniszczonego organu może zapewnić dalsze sprawne działanie całego ustroju i niekiedy całkowitą rehabilitację chorego.

Jest swoistym paradoksem, że współczesna medycyna nie jest w stanie zahamować postępu wielu chorób narządowych, a jednocześnie – dzięki wielkim postępom w obszarze genetyki i immunologii – rozwinęła całkowicie nową dziedzinę, jaką jest transplantologia narządowa. Dzięki niej można dziś z powodzeniem zastępować zniszczone organy alloprzeszczepami pobranymi od innych osób.

Przeszczepienie narządu od osoby różnej genetycznie (niekiedy nawet od bliźniaka jednojajowego) wywołuje odpowiedź immunologiczną. Odpowiedź tą można podzielić na etapy: rozpoznania, aktywacji, różnicowania różnych subpopulacji limfocytów. W jej wyniku dochodzi do namnożenia liczby limfocytów cytotoksycznych oraz przeciwciał niszczących przeszczep. Leczenie immunosupresyjne sprowadza się więc do blokowania poszczególnych etapów odpowiedzi immunologicznej i w konsekwencji wydłużenia czasu przeżycia przeszczepu.

Cele wprowadzenia programu

Prowadzenie leczenia immunosupresyjnego u pacjentów po przeszczepieniu narządu unaczynionego lub szpiku w celu wydłużenia czasu przeżycia pacjenta i przeszczepu.

ZAKRES PRZEDMIOTU KONKURSU

Przedmiotem konkursu ofert jest finansowanie kosztu leków immunosupresyjnych (wg pozycji z katalogu programów terapeutycznych nieonkologicznych) z wyłączeniem leków refundowanych na zasadach określonych w odrębnych przepisach

MIEJSCE REALIZACJI PROCEDURY

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu prowadzi szpital, w którym wykonano przeszczep lub wskazana przez ten szpital inna jednostka, w sposób ciągły, nie krótszy niż sześć miesięcy. Zleceniobiorca obejmujący leczeniem pacjenta leczonego uprzednio w innej jednostce, zobowiązany jest do uzyskania przez niego epikryzy wypisowej z datą zakończenia leczenia, a lekarz jednostki, w której nastąpiło zakończenie leczenia zobowiązany jest do wystawienia epikryzy. Przekazanie pacjenta powinno odbyć się wg formularza określonego jako załącznik nr 1 do opisu programu.

KWALIFIKACJA PERSONELU

- Lekarz specjalista z doświadczeniem w prowadzeniu chorych po przeszczepieniu narządy unaczynionego lub szpiku
- wykwalifikowany personel pielęgniarski

ZAKRES LECZONYCH SCHORZEŃ I KRYTERIA DOBORU PACJENTA

1. Pacjenci po przeszczepieniu allogenicznym szpiku od rodzeństwa identycznego w HLA od pierwszego dnia miesiąca następującego po miesiącu, w którym wykonano zabieg przeszczepienia przez okres do 24 miesięcy, a w przypadku wystąpienia uogólnionej przewlekłej postaci GVH – do końca życia pacjenta lub zaprzestania kuracji z innych przyczyn
2. Pacjenci po przeszczepieniu allogenicznym szpiku od dawcy alternatywnego od pierwszego dnia miesiąca następującego po miesiącu, w którym wykonano

zabieg przeszczepienia przez okres do 36 miesięcy, a w przypadku wystąpienia uogólnionej przewlekłej postaci GVH – do końca życia pacjenta lub zaprzestania kuracji z innych przyczyn

3. Pacjenci po przeszczepieniu narządu od pierwszego dnia miesiąca następującego po miesiącu, w którym wykonano zabieg przeszczepienia przez okres do końca życia pacjenta lub zaprzestania kuracji z innych przyczyn

STOSOWANE LEKI

W zależności od zastosowanego schematu immunosupresji i wskazań rejestracyjnych:

- Cyclosporyna postać i.v.
- Mykofenolan mofetilu
- Tacrolimus
- Sirolimus

W rozliczeniu należy zastosować zasadę – jedna procedura (cena jednostkowa) – jeden lek. W przypadku zastosowania 2 leków z podanej listy należy wykazać dwie procedury(2 x cena jednostkowa) dla jednego pacjenta (ten sam PESEL).

MONITOROWANIE WYNIKÓW PROGRAMU

Celem monitorowania wyników programu jest zbieranie następujących danych:

- Identyfikator chorego (PESEL)
- Rozpoznanie choroby
- Wskazania do leczenia poszczególnymi lekami immunosupresyjnymi
- Daty rozpoczęcia leczenia i zakończenia leczenia
- Dawkowanie leków immunosupresyjnych
- Sumaryczną dawkę poszczególnych leków immunosupresyjnych stosowanych w toku leczenia(dawka roczna)
- Ocenę wyniku leczenia