Załącznik B.65.

**LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10 C91.0)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| **I. DAZATYNIB** | | |
| 1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych**     1. Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) w wieku 18 lat i powyżej, u których:       1. nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub większej odpowiedzi molekularnej po leczeniu konsolidującym remisję, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu   lub   * + 1. uzyskano remisję całkowitą lub odpowiedź molekularną w wyniku leczenia obejmującego stosowanie dazatynibu i prowadzone jest leczenie podtrzymujące   lub   * + 1. wystąpiła hematologiczna remisja całkowita i w badaniu molekularnym lub immunofenotypowym stwierdzono nawrót lub narastanie minimalnej choroby resztkowej, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu   lub   * + 1. wykonano przeszczepienie komórek krwiotwórczych i przed przeszczepieniem nie uzyskano całkowitej odpowiedzi molekularnej   lub   * + 1. wystąpiła wznowa hematologiczna choroby, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu   lub   * + 1. wystąpiły objawy nietolerancji imatynibu w trakcie wcześniejszej terapii w stopniu uniemożliwiającym dalsze jego stosowanie   lub   * + 1. stwierdzono pierwotne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN).   Do programu włączani są również pacjenci ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+), którzy uprzednio byli leczeni dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej oraz nowo zdiagnozowani pacjenci, którzy rozpoczęli terapię w okresie od 1 stycznia 2015 r. do 31 marca 2015 r. i rozpoczynając leczenie spełniali kryteria kwalifikacji do programu.   * 1. **Określenie czasu leczenia w programie**       1. u chorych niepoddanych transplantacji komórek krwiotwórczych leczenie dazatynibem należy kontynuować do czasu progresji choroby;      2. u chorych poddanych transplantacji komórek krwiotwórczych leczenie dazatynibem należy kontynuować do czasu uzyskania całkowitej odpowiedzi molekularnej, a następnie rozważyć kontynuowanie leczenia przez kolejne dwa lata lub do czasu progresji choroby.   2. **Kryteria wyłączenia z programu**       1. wystąpienie objawów nietolerancji dazatynibu;      2. progresja choroby w trakcie leczenia dazatynibem. | 1. **Dawkowanie**   Dazatynib należy podawać w dawce 140 mg na dobę doustnie, do indywidualnej decyzji pozostawia się możliwość modyfikowania dawkowania leku w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego**.** | 1. **Badania**    1. **Badania przy kwalifikacji**       1. morfologia krwi z rozmazem;       2. AspAT, AlAT,;       3. bilirubina;       4. badanie cytologiczne szpiku;       5. badanie molekularne PCR metodą jakościową lub ilościową na obecność BCR-ABL we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne.    2. **Monitorowanie leczenia**   Co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, następnie co 4 tygodnie:   * + 1. morfologia krwi;     2. AspAT, AlAT,;     3. bilirubina;   Co 4 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące leczenia, następnie co 8-12 tygodni:   * + 1. badanie cytologiczne szpiku;     2. badanie molekularne PCR metodą ilościową na obecność BCR-ABL we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne. |
| **II. PONATYNIB** | | |
| 1. **Leczenie ponatynibem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD - 10 91.0)**    1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych**   Do leczenia kwalifikowani są pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) w wieku 18 lat i powyżej, u których:   * + 1. nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub remisji cytogenetycznej po leczeniu konsolidującym remisję lub stwierdzono utrzymywanie się dodatniej minimalnej choroby resztkowej w badaniu molekularnym po leczeniu konsolidującym remisję, pomimo stosowania dazatynibu   lub   * + 1. wystąpiła wznowa hematologiczna lub progresja molekularna pomimo stosowania dazatynibu   lub   * + 1. na dowolnym etapie leczenia stwierdzono nietolerancję dazatynibu uniemożliwiającą jego dalsze stosowanie   lub   * + 1. na dowolnym etapie leczenia stwierdzono wystąpienie mutacji T315I genu BCR-ABL   Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni ponatynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.   * 1. **Określenie czasu leczenia w programie**       1. u wszystkich chorych leczonych ponatynibem należy dążyć do wykonania możliwie szybko transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego; leczenie ponatynibem należy zakończyć przed transplantacją,      2. w przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby.   2. **Kryteria wyłączenia z programu**       1. u chorych włączonych z powodu oporności na dazatynib lub nawrotu hematologicznego – brak całkowitej remisji po 3 miesiącach leczenia ponatynibem,      2. wystąpienie objawów nietolerancji ponatynibu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego,      3. progresja choroby w trakcie leczenia ponatynibem. | 1. **Dawkowanie**   Ponatynib należy stosować w dawce 45 mg na dobę doustnie. Do indywidualnej decyzji pozostawia się możliwość redukcji dawkowania leku w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego**.** | 1. **Badania**    1. **Badania przy kwalifikacji**       1. morfologia krwi z rozmazem,       2. AspAT, AlAT,       3. bilirubina,       4. lipaza,       5. lipidogram (cholesterol całkowity, trójglicerydy, HDL, LDL)       6. badanie cytologiczne szpiku,       7. badanie molekularne PCR metodą jakościową lub ilościową na obecność BCR-ABL we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne;    2. **Monitorowanie leczenia**   Co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, następnie co 4 tygodnie:   * + 1. morfologia krwi,     2. AspAT, AlAT,     3. bilirubina,     4. lipaza,     5. trójglicerydy, cholesterol całkowity, cholesterol-HDL i –LDL - tylko u chorych z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem   Co 4 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące leczenia, następnie co 8-12 tygodni:   * + 1. badanie cytologiczne szpiku,     2. badanie molekularne PCR metodą ilościową na obecność BCR-ABL we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne. |
| **III. BLINATUMOMAB – MINIMALNA CHOROBA RESZTKOWA (MRD)** | | |
| 1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia blinatumomabem pacjentów z chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia**     1. Do leczenia kwalifikowani są dorośli chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu *BCR-ABL* lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%, w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10-4   Kryteria kwalifikacji, które muszą być spełnione łącznie:   * + 1. ukończony 18 rok życia;     2. obecność limfoblastów z ekspresją CD19 przy rozpoznaniu;     3. brak uprzedniej transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych;     4. zastosowane co najmniej 3 schematy standardowego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (przez schemat rozumie się 1-szy, 2-gi cykl leczenia indukującego, 1-szy, 2-gi, 3-ci cykl leczenia konsolidującego oraz cykle reindukujące według obowiązującego protokołu leczenia PALG);     5. całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność < 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 1000/mikrolitr, płytki krwi ≥ 50 000/mikrolitr i stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl);     6. obecność minimalnej choroby resztkowej lub jej nawrót (definiowane jako MRD ≥ 10-3).   Do programu są kwalifikowani wyłącznie chorzy bez cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do program i u których nie ma przeciwwskazań do wykonania transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych w przypadku identyfikacji dawcy.   * 1. **Określenie czasu leczenia w programie**   U chorych stosuje się jeden cykl leczenia  Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.  Jeśli po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego leczenie przerwano na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni łącznie, wliczając w to dni przed przerwaniem i po przerwaniu cyklu. Jeśli przerwa spowodowana zdarzeniem niepożądanym trwała dłużej niż 7 dni, należy rozpocząć nowy cykl. Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu.   * 1. **Kryteria wyłączenia z programu**   Wystąpienie objawów nietolerancji blinatumomabu, wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 14 dni | 1. **Dawkowanie**   Dawkowanie i podawanie leku należy prowadzić zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji. | 1. **Badania**    1. **Badania przy kwalifikacji**        1. ocena minimalnej choroby resztkowej w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10-4;       2. wykluczenie zajęcia OUN na podstawie badania ogólnego i mikroskopowego płynu mózgowo-rdzeniowego lub badań obrazowych OUN w momencie kwalifikacji do programu.    2. **Monitorowanie leczenia blinatumomabem**   Po cyklu leczenia:   * + 1. morfologia krwi;     2. ocena minimalnej choroby resztkowej w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10-4. |
| **IV. BLINATUMOMAB** | | |
| 1. **Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia u dorosłych**    1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia**   Do leczenia kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu *BCR-ABL* lub chromosomu Philadelphia, u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków:   * + 1. Brak remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję   Brak remisji hematologicznej jest definiowany jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków:   * + - 1. odsetek komórek blastycznych w szpiku ≥5%,       2. obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,       3. obecność pozaszpikowych ognisk choroby.     1. Wznowa hematologiczna choroby definiowana jest jako wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:        1. odsetek komórek blastycznych w szpiku ≥5%,        2. obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,        3. obecność pozaszpikowych ognisk choroby,   po okresie remisji tj. stanu, w którym żaden z powyższych warunków nie był spełniony,   * + 1. Zakwalifikowanie wcześniej do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączenie czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7, ale nie dłuższa niż 14 dni). W przypadku tych pacjentów badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.   Do programu są kwalifikowani wyłącznie chorzy bez cech zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i u których nie ma przeciwwskazań do wykonania transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu blinatumomabem.   * 1. **Określenie czasu leczenia w programie**       1. U chorych można zastosować maksymalnie dwa cykle leczenia      2. W momencie kwalifikacji do leczenia blinatumomabem, o ile nie było to wykonane wcześniej, należy zlecić badania zmierzające do identyfikacji potencjalnego dawcy komórek krwiotwórczych (zgodnego w zakresie HLA rodzeństwa, dawcy niespokrewnionego lub dawcy haploidentycznego). Celem jest wykonanie allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych po jednym lub dwóch cyklach leczenia blinatumomabem u chorych, którzy uzyskają całkowitą remisję hematologiczną.   Całkowita remisja hematologiczna jest definiowana jako spełnienie wszystkich poniższych warunków:   * + - 1. odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%,       2. brak komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,       3. brak pozaszpikowych ognisk choroby.   (UWAGA: przy definiowaniu całkowitej remisji w programie nie bierze się pod uwagę normalizacji parametrów morfologii krwi, nie wpływa to bowiem na kwalifikację chorego do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych).  Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.   * 1. **Kryteria wyłączenia z programu**      1. Wystąpienie objawów nietolerancji blinatumomabu, wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 7 dni;      2. Brak remisji hematologicznej po pierwszym cyklu leczenia blinatumomabem.   Brak remisji hematologicznej jest definiowany jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków:   * + - 1. odsetek komórek blastycznych w szpiku ≥5%,       2. obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,       3. obecność pozaszpikowych ognisk choroby.     1. Karmienie piersią. | 1. **Dawkowanie**   Dawkowanie i podawanie leku należy prowadzić zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji. | 1. **Badania**    1. **Badania przy kwalifikacji**       1. odsetek limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku i/albo we krwi, oceniany badaniem immunofenotypowym metodą cytometrii przepływowej;       2. potwierdzenie obecności komórek białaczkowych w materiale tkankowym innym niż szpik lub krew, w badaniu histopatologicznym lub cytomorfologicznym lub immunofenotypowym, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi;       3. potwierdzenie pozaszpikowych ognisk choroby w badaniach obrazowych, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi;       4. wykluczenie zajęcia OUN na podstawie badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego lub badań obrazowych OUN.    2. **Monitorowanie leczenia blinatumomabem**   Po pierwszym i drugim cyklu leczenia:   * + 1. morfologia krwi;     2. odsetek limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku i/albo we krwi oceniany badaniem immunofenotypowym metodą cytometrii przepływowej;     3. ocena obecności komórek białaczkowych w materiale tkankowym innym niż szpik lub krew, w badaniu histopatologicznym lub cytomorfologicznym lub immuno-fenotypowym, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi;     4. ocena pozaszpikowych ognisk choroby w badaniach obrazowych, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi. |
| **V. INOTUZUMAB OZOGAMYCYNY** | | |
| 1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia inotuzumabem ozogamycyny ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B z lub bez chromosomu Filadelfia (Ph) u dorosłych**    1. Do leczenia kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22 >1%, w stanie sprawności 0-2 wg ECOG:       1. bez chromosomu Filadelfia (Ph-), u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków:          1. brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję,          2. wznowa hematologiczna choroby;       2. z chromosomem Filadelfia (Ph+), u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków:          1. brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR/ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji,          2. wznowa hematologiczna choroby po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR/ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji.    2. Określenie czasu leczenia w programie       1. U chorych, u których planowane jest leczenie za pomocą transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych można zastosować maksymalnie trzy cykle leczenia.       2. U chorych, u których nie jest planowane leczenie za pomocą transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych można zastosować maksymalnie sześć cykli leczenia.    3. Kryteria wyłączenia z programu       1. Wystąpienie objawów nietolerancji inotuzumabu ozogamycyny       2. Karmienie piersią       3. Progresja w trakcie leczenia inotuzumabem ozogamycyny       4. Brak remisji całkowitej (CR) lub remisji całkowitej z niepełną regeneracją hematopoezy (CRi) po 3 cyklach leczenia | 1. **Dawkowanie**   Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji. | 1. **Badania**    1. Badania przy kwalifikacji       1. Morfologia krwi z rozmazem;       2. AspAT, AlAT;       3. Bilirubina;       4. Kreatynina;       5. APTT, PT, fibrynogen;       6. Badanie cytologiczne szpiku kostnego;       7. Badanie immunofenotypowe szpiku lub krwi metodą cytometrii przepływowej w tym ocena ekspresji CD22;       8. Badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew, jeżeli stwierdza się pozaszpikowe nacieki białaczkowe, a nie stwierdza się zajęcia szpiku lub obecności komórek białaczkowych w krwi.    2. Monitorowanie leczenia inotuzumabem ozogamycyny   **A.** W czasie pierwszego cyklu leczenia co najmniej raz w tygodniu:   * + 1. Morfologia krwi     2. AspAT, AlAT     3. Bilirubina   **B.** Przed rozpoczęciem drugiego i kolejnych cykli leczenia, a następnie co najmniej raz w tygodniu w czasie drugiego i kolejnych cykli leczenia:   * + 1. Morfologia krwi     2. AspAT, AlAT     3. Bilirubina   **C.** Po każdym cyklu leczenia:   * + 1. Badanie cytologiczne szpiku kostnego     2. Badania obrazowe pozaszpikowych lokalizacji nacieków białaczkowych, jeżeli przy kwalifikacji do leczenia inotuzumabem ozogamycyny stwierdzono pozaszpikowe nacieki i były one widoczne w badaniach obrazowych. |
| **VI. BLINATUMOMAB (DZIECI)** | | |
| 1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia u dzieci**    1. Do leczenia kwalifikowane są dzieci (≥ 1 r.ż.) z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu *BCR-ABL* lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków:       1. brak remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję, niezależnie od linii leczenia definiowany jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków:          1. odsetek komórek blastycznych w szpiku ≥5%,          2. obecność pozaszpikowych ognisk choroby;       2. Wystąpienie wznowy hematologicznej lub brak molekularnej remisji choroby (MRD>10-4 po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia)       3. Wystąpienie wznowy hematologicznej po wcześniejszej allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych       4. Wcześniejsza kwalifikacja do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączenie czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7, ale nie dłuższa niż 14 dni). W przypadku tych pacjentów badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.   Do programu kwalifikowane są również niemowlęta i dzieci do 1. roku życia z wrodzoną ostrą białaczką limfoblastyczną, w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby.  Do programu są kwalifikowani wyłącznie chorzy bez cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do program i u których nie ma przeciwwskazań do wykonania allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu blinatumomabem.   * 1. **Określenie czasu leczenia w programie**       1. U chorych można zastosować maksymalnie dwa cykle leczenia;      2. W momencie kwalifikacji do leczenia blinatumomabem, o ile nie było to wykonane wcześniej, należy zlecić badania zmierzające do identyfikacji potencjalnego dawcy komórek krwiotwórczych (zgodnego w zakresie HLA rodzeństwa, dawcy niespokrewnionego lub dawcy haploidentycznego). Celem jest wykonanie allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych po jednym lub dwóch cyklach leczenia blinatumomabem u chorych, którzy uzyskają całkowitą remisję.   Całkowita remisja jest definiowana jako spełnienie wszystkich poniższych warunków:   * + - 1. odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%,       2. brak komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,       3. brak pozaszpikowych ognisk choroby.   (UWAGA: przy definiowaniu remisji w programie nie bierze się pod uwagę normalizacji parametrów morfologii krwi, nie wpływa to bowiem na kwalifikację chorego do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych)  Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.   * 1. **Kryteria wyłączenia z programu**      1. Wystąpienie objawów nietolerancji blinatumomabu, wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 7 dni;      2. Brak remisji po pierwszym cyklu leczenia blinatumomabem, definiowany jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków:         1. odsetek komórek blastycznych w szpiku ≥5%,         2. obecność pozaszpikowych ognisk choroby. | 1. **Dawkowanie**   Masa ciała pacjenta większa lub równa 45 kg (stała dawka):  1 cykl:  dni 1-7: 9 mikrogramów/ dobę w ciągłej infuzji,  dni 8-28: 28 mikrogramów/ dobę w ciągłej infuzji,  dni 29-42: 14 dniowa przerwa w leczeniu  2 cykl:  dni 1-28: 28 mikrogramów/ dobę w ciągłej infuzji  Masa ciała pacjenta poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.):  1 cykl:  dni 1-7: 5 mikrogramów/ m2 pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 mikrogramów/ dobę),  dni 8-28: 15 mikrogramów/ m2 pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/ dobę),  dni 29-42: 14 dniowa przerwa w leczeniu  2 cykl:  dni 1-28: 15 mikrogramów/ m2 pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/ dobę)  W przypadku pacjentów poniżej 1. roku życia dawkowanie i podawanie leku zgodnie ze schematem określonym w ChPL w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia aktualną na dzień wydania decyzji. | 1. **Badania**    1. **Badania przy kwalifikacji**        1. Odsetek limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku i/albo we krwi, oceniany badaniem immunofenotypowym metodą cytometrii przepływowej. Ocena minimalnej choroby w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10-4;       2. Potwierdzenie obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD19 w materiale tkankowym innym niż szpik lub krew, w badaniu histopatologicznym lub cytomorfologicznym lub immuno-fenotypowym, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi;       3. Wykluczenie zajęcia OUN na podstawie badania ogólnego i mikroskopowego płynu mózgowo-rdzeniowego lub badań obrazowych OUN w momencie kwalifikacji do programu.    2. **Monitorowanie leczenia blinatumomabem**   Leczenie będzie prowadzone w warunkach szpitalnych.  Po pierwszym i drugim cyklu leczenia:   * + 1. Morfologia krwi;     2. Odsetek limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku oceniany badaniem immunofenotypowym metodą cytometrii przepływowej;     3. Ocena pozaszpikowych ognisk choroby w badaniach obrazowych, jeżeli były stwierdzone przy rozpoznaniu wznowy. |
| **VII. TISAGENLECLEUCEL** | | |
| 1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia tisagenlecleucelem**   Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.  Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.  Do leczenia kwalifikowani są pacjenci w wieku do 25 lat **z nawrotową/oporną** ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, u których spełniony jest co najmniej jeden z poniższych warunków (7.1.1-7.1.5) **oraz wszystkie kryteria funkcjonalne** (punkt 7.1.6):   * + 1. drugi lub kolejny nawrót w szpiku kostnym;     2. nawrót (w szpiku kostnym) po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i po co najmniej 4 miesiącach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem tisagenlecleucelu;     3. pierwotna oporność na leczenie definiowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) po 2 cyklach standardowej chemioterapiilubchemiooporność definiowana jako nieosiągnięcie CR po jednym cyklu leczenia reindukującego stosowanego w nawrocie ALL;     4. ALL z obecnym chromosomem Philadelphia z nietolerancją lub z niepowodzeniem co najmniej dwóch linii leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) albo przeciwskazania do terapii TKI;     5. brak kwalifikacji do allo-HSCT ze względu na choroby współistniejące, przeciwwskazania do leczenia kondycjonującgo przed allo-HSCT, brak odpowiedniego dawcy lub wcześniejsze allo-HSCT.     6. **kryteria funkcjonalne pacjenta muszą być spełnione łącznie:**        1. prawidłowa funkcja nerek (klirens kreatyniny powyżej 60 ml/min/1,73 m2 albo stężenie kreatyniny w surowicy w normie według wieku i płci);        2. aktywność aminotransferazy alaninowej ≤ 5 razy powyżej górnej granicy normy dla wieku;        3. stężenie bilirubiny <2,0 mg/dl;        4. funkcja skurczowa lewej komory ≥28% potwierdzona przez echokardiogram lub frakcja wyrzutowa lewej komory ≥45% potwierdzona za pomocą echokardiogramu;        5. stan sprawności wg skali Karnofsky’ego (wiek ≥16 lat) lub Lansky’ego (wiek <16 lat) ≥50;        6. przewidywany czas przeżycia pacjenta co najmniej 12 tygodni od momentu kwalifikacji do programu.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. podanie tisagenlecleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.   * 1. **Kryteria wyłączenia z programu**      1. wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania tisagenlecleucelu.   2. **Przeciwskazania do włączenia do programu:**      1. ciąża lub karmienie piersią;      2. izolowana pozaszpikowa wznowa ALL      3. zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez ALL;      4. aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe;      5. zakażenie HIV;      6. aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B,C;      7. współistnienie wrodzonych chorób genetycznych przebiegających z upośledzoną czynnością szpiku, takich jak niedokrwistość Fanconiego, zespół Kostmanna, zespół Schwachmana-Diamonda i innych      8. przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) w stopniu 2-4      9. obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków, jak: fludarabina i cyklofosfamid lub cytarabina i etopozyd. | 1. **Dawkowanie**   Schemat dawkowania tisagenlecleucelu zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.  Tisagenlecleucel musi być podawany w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptację MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi tisagenlecleucelem.   * 1. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego**   Postępowanie zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. | 1. **Badania**    1. **Badania przy kwalifikacji do programu lekowego:**       1. badanie fizykalne i ocena objawów ze strony centralnego układu nerwowego;       2. morfologia krwi obwodowej z rozmazem;       3. ocena funkcji wątroby (AlAT, AspAT, stężenie bilirubiny w surowicy);       4. ocena funkcji nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny);       5. ocena cytologiczna, cytometryczna wraz z potwierdzeniem obecności antygenu CD19 na blastach białaczkowych i/lub molekularna aspiratu szpiku kostnego dokumentująca oporność/nawrót choroby;       6. ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);       7. badania obrazowe centralnego układu nerwowego (CT lub NMR)       8. test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę);       9. test na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy);       10. oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anty-HBc, anty-HBs – w przypadku dodatnich anty-HBc wykonać HBV DNA);       11. oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anty-HCV);       12. oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (PT, aPTT, INR, fibrynogen, D-dimery)       13. oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG;       14. EKG i ECHO/MUGA.    2. **Badania bezpośrednio przed podaniem tisagenlecleucelu**       1. białka ostrej fazy (CRP, ferrytyna);       2. oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (jak wyżej);       3. ocena funkcji nerek (jak wyżej);       4. ocena funkcji wątroby (jak wyżej);       5. ocena cytologiczna i cytometryczna (wraz z potwierdzeniem obecności antygenu CD19 na blastach białaczkowych) aspiratu szpiku bezpośrednio przed podaniem tisagenlecleucelu (badanie można pominąć, jeśli od wykonania biopsji aspiracyjnej szpiku przy kwalifikacji do programu upłynęło mniej niż 3 tygodnie).    3. **Badania w dniu następnym po podaniu tisagenlecleucelu:**       1. oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (PT, aPTT, INR, fibrynogen);       2. morfologia krwi obwodowej;       3. dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS): CRP, ferrytyna, LDH, D-dimer,    4. **Monitorowanie leczenia**   A. Monitorowanie bezpieczeństwa po podaniu CAR-T:   * + 1. codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS.     2. w przypadku podejrzenia i/lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: CRP, ferrytyna, fibrynogen, LDH, PT, aPTT, INR oraz D-dimer (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi).     3. po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz.     4. morfologia krwi obwodowej i badania biochemiczne (AST, ALT, bilirubina, mocznik, kreatynina, elektrolity) - co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania leku, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej;   B. Monitorowanie skuteczności terapii:   * + 1. W pierwszym roku od podania tisagenlecleucelu co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie co 3 miesiące:        - * morfologia krwi z rozmazem;          * badanie fizykalne i ocena objawów ze strony centralnego układu nerwowego.     2. W pierwszym roku od podania tisagenlecleucelu co 3 miesiące:        - * ocena cytologiczna, cytometryczna i/lub molekularna aspiratu szpiku kostnego;          * ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);          * oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG. |
|  |  | 1. **Monitorowanie programu**    * 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;      2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;      3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |