**Załącznik nr 2**

**OPIS PROGRAMU**

**Opis *Programu kontroli jakości w diagnostyce ostrej białaczki u dzieci*
na lata 2019-2021:**

**Cele ogólne Programu:**

Poprawa wyników leczenia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) i ostrą białaczką szpikową (AML).

**Cele szczegółowe Programu:**

1. Zastosowanie bardziej intensywnego leczenia u dzieci z cechami rokującymi niekorzystnie.
2. Zredukowanie intensywności chemioterapii u pacjentów, u których z dużą wiarygodnością można wykluczyć obecność cech rokujących niekorzystnie.
3. Zmniejszenie toksyczności i późnych następstw leczenia oraz obniżenie kosztów leczenia poprzez dostosowanie intensywności leczenia do indywidualnej oceny pacjentów.

**Opis Programu:**

W Polsce rozpoznaje się białaczkę u ok. 260 dzieci rocznie, z czego w ok. 210 przypadkach stwierdzana jest ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) - najczęstszy nowotwór wieku dziecięcego, natomiast rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej (AML) stawiane jest u ok. 50-60 dzieci rocznie.

W ciągu ostatnich 20 lat kolejno wprowadzano w Polsce szereg bardzo udanych programów klinicznych leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci z ALL, które pochodziły z oryginalnego programu niemieckiej Pediatrycznej Grupy Onkologicznej (BFM). Dzięki kolejnym modyfikacjom tego programu, szansę na pełne wyleczenie w Polsce ma ponad 90% dzieci z ALL standardowego ryzyka i około 60% dzieci z ALL wysokiego ryzyka. Obecnie wszystkie dzieci w Polsce z rozpoznaniem ALL leczone są według protokołu ALL AIEOP-BFM 2017. W ramach tego programu, dla stratyfikacji pacjentów do grup ryzyka i dostosowania intensywności leczenia wykorzystuje się ocenę rearanżacji genowych w komórkach białaczkowych, a dla oceny skuteczności leczenia wykorzystuje się badanie poziomu choroby resztkowej (ang. *MRD -* *Minimal Residual Disease*) przy pomocy cytometrii przepływowej i technik molekularnych.

Do 1983 r. w naszym kraju stosowano różne sposoby leczenia AML i uzyskiwano mniej niż 10% wyleczeń. Wprowadzone później, kolejno modyfikowane programy terapeutyczne, oparte na doświadczeniach Grupy BFM pozwoliły na poprawę wyników – do prawie 50% wyleczeń. W celu uzyskania dalszej poprawy wyników terapii AML u dzieci, wprowadzono oryginalny program Grupy BFM: AML-BFM Interim 2004, uwzględniający bardziej precyzyjną stratyfikację do grup ryzyka, z wykorzystaniem badań cytogenetycznych i molekularnych. Dla oceny skuteczności leczenia wykorzystuje się czułe techniki molekularne w celu oznaczenia poziomu charakterystycznych dla danego typu AML molekularnych markerów. W ciągu ostatnich 10 lat liczne badania dowiodły, że detekcja nawet niewielkiej liczby komórek nowotworowych (MRD) znamiennie koreluje z wynikami terapii w wielu złośliwych chorobach krwi. W poszczególnych podtypach tych chorób, ocena MRD jest ważna dla podejmowania decyzji terapeutycznych.

Realizacja zadania ukierunkowana jest na kontrolę jakości w diagnostyce ostrej białaczki u dzieci. Jego celem jest poprawa wyników leczenia dzieci z ALL i AML, poprzez zastosowanie bardziej intensywnego leczenia u dzieci z cechami niekorzystnymi rokowniczo oraz przez zredukowanie intensywności chemioterapii u dzieci, u których z dużą wiarygodnością można wykluczyć obecność cech niekorzystnych rokowniczo.

Dla osiągnięcia założonych celów, konieczne jest wykorzystanie strategii postępowania opartej na ocenie MRD, oznaczanej równocześnie przy pomocy metody cytofluorometrycznej i technik molekularnych, co daje szansę na zmniejszenie toksyczności i redukcję kosztów leczenia białaczki u dzieci. Równocześnie, prowadzona będzie centralna weryfikacja wyników badań cytomorfologicznych krwi obwodowej i szpiku oraz badań cytogenetycznych komórek białaczkowych u każdego pacjenta. Wyniki będą omawiane na wspólnych posiedzeniach diagnostów ze wszystkich ośrodków wykonujących te badania.

**Działania do realizacji:**

1. Prowadzenie centralnej weryfikacji badań cytomorfologicznych wszystkich pacjentów z rozpoznaną ostrą białaczką: badanie szpiku wykonywane obligatoryjnie dobie 15 i 33 oraz, w razie potrzeby, w dniu rozpoznania, lub w późniejszych terminach, oraz badanie krwi obwodowej w 8 dobie.

2. Przesyłanie preparatów do weryfikacji badań cytomorfologicznych pomiędzy ośrodkami zgłaszającymi i leczącymi pacjentów a ośrodkami weryfikującymi badania.

3. Organizacja 3 sesji weryfikacyjnych dotyczących cytomorfologii, z udziałem przedstawicieli 16 polskich ośrodków diagnostycznych, w czasie których omawiane będą wyniki zweryfikowanych badań. Finansowaniu podlegać będą wyłącznie następujące koszty: podróży uczestników najbardziej ekonomicznym środkiem transportu, noclegów uczestników, wynajmu sali, usługi gastronomicznej (cateringu), wynajmu sprzętu medycznego (np. mikroskopów), wydruku/zakupu materiałów konferencyjnych/szkoleniowych, prowadzenia wykładów.

4. Prowadzenie centralnej weryfikacji badań cytogenetycznych metodą prążkową i/lub FISH. których wyniki omawiane będą na wspólnych posiedzeniach diagnostów ze wszystkich ośrodków wykonujących ww. badania.

5. Przesyłanie preparatów do weryfikacji badań cytogenetycznych pomiędzy ośrodkami zgłaszającymi i leczącymi pacjentów a ośrodkami weryfikującymi badania.

6. Organizacja 2 sesji weryfikacyjnych dotyczących cytogenetyki, z udziałem przedstawicieli 16 polskich ośrodków diagnostycznych, w czasie których omawiane będą wyniki zweryfikowanych badań. Finansowaniu podlegać będą wyłącznie następujące koszty: podróży uczestników najbardziej ekonomicznym środkiem transportu, noclegów uczestników, wynajmu sali, usługi gastronomicznej (cateringu), wynajmu sprzętu medycznego (np. mikroskopów), wydruku/zakupu materiałów konferencyjnych/szkoleniowych, prowadzenia wykładów.

7. Monitorowanie minimalnej choroby resztkowej metodą cytofluorometryczną (przy pomocy cytometrii przepływowej) u wszystkich pacjentów, w oparciu o próbki szpiku pobrane przy rozpoznaniu choroby (konieczność znalezienia markerów immunologicznych) oraz w dobie 15 i 33. Laboratorium wykonujące badanie dla wszystkich pacjentów z Polski musi posiadać europejski certyfikat jakości oceny choroby resztkowej.

8. Monitorowanie minimalnej choroby resztkowej metodą molekularną w ALL u każdego pacjenta z DNA komórek szpiku pobranych przy rozpoznaniu choroby (konieczność znalezienia markerów genetycznych) w odpowiednich punktach czasowych zdefiniowanych programem leczenia AIEOP-BFM 2017 (od 1 do 7 punktów czasowych dla jednego pacjenta w przypadku leczenia pierwszej linii oraz od 1 do 4 punktów czasowych przy leczeniu wznowy choroby). Laboratorium genetyki molekularnej wykonujące badania, musi przystąpić do europejskiego programu certyfikacji jakości oceny choroby resztkowej EURO-MRD.

9. Prowadzenie diagnostyki molekularnej sekwencjonowania RNA metodą NGS oraz macierzy całogenomowych w diagnostyce podtypów białaczek w celu zastąpienia tą technologią wykonywanych obecnie badań cytogenetycznych (ALL i AML). Metoda sekwencjonowania RNA NGS ma dostarczyć informacji o obecności fuzji genowych oraz o obecności mutacji punktowych w genach zaangażowanych w karcynogenezę w celu wskazania potencjalnego celu terapeutycznego. Badania za pomocą macierzy całogenomowych powinny być wykonane metodą wysokiej rozdzielczości na poziomie detekcji zmian liczby kopii fragmentów genomu wielkości 25-50kb, pokrywająca wszystkie znane geny wg OMIM i RefSeq i pozwalającą na detekcję nabytych disomii jednorodzicielskich (UPD).

**Populacja badana:**

Dzieci i młodzież do 18 r.ż., u których zdiagnozowano ostrą białaczkę.

**Ogólne warunki realizacji zadania:**

- Wykaz limitów kosztów, możliwych do rozliczania w ramach organizacji sesji weryfikacyjnych i sesji kliniczno-terapeutycznej:

- Koszty wynajęcia sal wykładowych (cena max. na osobę – 40 zł, jednak nie więcej niż 3 500 zł za dzień). W przypadku, gdy realizator zorganizuje spotkanie w swojej siedzibie, koszty wynajmu sali nie będą refundowane,

- Koszty wynagrodzenia wykładowców – max. 500 zł dla osoby posiadającej co najmniej stopień naukowy doktora oraz max. 300 zł dla pozostałych osób (za godzinę wykładową tj. min. 45 min.),

- Koszty dojazdów (najbardziej ekonomicznym środkiem transportu):

- Pod pojęciem podróży najbardziej ekonomicznym środkiem transportu Zleceniodawca rozumie podróż za pośrednictwem PKP – 2 klasą, PKS lub miejskiego zakładu komunikacji. W przypadku braku możliwości wykorzystania powyższych środków transportu na trasie dojazdu na spotkanie, Zleceniobiorca może wykorzystać jako środek transportu samochód osobowy zgodnie z rozporządzeniem Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 29 stycznia 2013 r. w sprawie należności przysługujących pracownikowi zatrudnionemu w państwowej lub samorządowej jednostce sfery budżetowej z tytułu podróży służbowej (Dz. U. 2013 r. poz. 167). W przypadku konieczności wykorzystania innego, niż wymienione środka transportu, należy przedstawić stosowne uzasadnienie dlaczego konieczne jest jego wykorzystanie, wraz z analizą kosztów podróży pozostałymi środkami (PKP, PKS, MZK, samochód osobowy) w tym samym terminie. W przypadku, jeżeli koszty podróży środkiem transportu innym niż wskazane będzie wyższy, wówczas przysługuje rozliczenie kosztów podróży do wysokości kwoty najbardziej ekonomicznego z nich.

- Koszty usługi gastronomicznej (cateringu) - max. 35 zł za osobę na dzień,

- Koszty noclegów dla wykładowców i uczestników sesji – max. 220 zł za osobę za dzień

- Koszty obsługi administracyjnej – max. 10% łącznej kwoty środków wydatkowanych na organizację sesji weryfikacyjnych,

- Nie podlegają refundacji koszty wynajmu sprzętu medycznego, w przypadku, gdy jest on własnością realizatora Programu.