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 infuzjiMasa 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.
 |