

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. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10: C91.0)		
<p>W ramach części I programu lekowego chorym na ostrą białaczkę limfoblastyczną udostępnia się poniższe terapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji wcześniej stosowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL: <ol style="list-style-type: none"> a) <i>ponatynibem</i> (dorośli pacjenci z obecnością genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia), 2) od 2. lub kolejnej linii leczenia: <ol style="list-style-type: none"> a) <i>blinatumomabem</i> (dzieci i dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia), b) <i>inotuzumabem ozogamcyny</i> (dorośli pacjenci bez względu na obecność chromosomu Filadelfia), 3) w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową (MRD): <ol style="list-style-type: none"> a) <i>blinatumomabem</i> (dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia), <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2 albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p>	<p>1. Dawkowanie leków</p> <p>1.1. ponatynib</p> <p>Zalecana dawka początkowa <i>ponatynibu</i> wynosi 45 mg podawana doustnie raz na dobę.</p> <p>U pacjenta nietolerującego uprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL lub z opornością i współistniejącym podwyższonym ryzykiem powikłań w układzie sercowo-naczyniowym można stosować dawkę 30 mg lub 15 mg podawaną doustnie raz na dobę.</p> <p>1.2. blinatumomab</p> <p>1.2.1. od 2. lub kolejnej linii leczenia</p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie), a pomiędzy cyklami występuje 14-dniowy okres bez leczenia.</p> <p>Zalecana dobową dawką <i>blinatumomabu</i> jest ustalana według masy ciała pacjenta zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji do: terapii ponatynibem, terapii blinatumomabem od 2. lub kolejnej linii leczenia, lub terapii inotuzumabem ozogamcyny od 2. lub kolejnej linii leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) badanie cytologiczne szpiku; 3) dodatkowo w przypadku terapii <i>ponatynibem</i>: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi, e) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi, f) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi, g) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi; h) badanie molekularne PCR metodą jakościową lub ilościową na obecność genu <i>BCR-ABL*</i> we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne. 4) dodatkowo w przypadku terapii <i>blinatumomabem</i> u dorosłych i dzieci:

<p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej; 2) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 5) zgoda pacjenta (dotyczy pacjentów w wieku rozrodczym) na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii</p> <p>1.2.1. ponatynib</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) udokumentowana obecność genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia (Ph+); 4) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków: <ol style="list-style-type: none"> a) brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub całkowitej remisji cytogenetycznej 	<p>niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjenci o masie ciała <45 kg: <p><u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w dniach 1-7 w dawce 5 µg/m² p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 9 µg); – w dniach 8-28 w dawce 15 µg/m² p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 28 µg). <p>W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).</p> <p><u>Cykl 2:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 15 µg/m² p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 28 µg).</p> 2) Pacjenci o masie ciała ≥45 kg: <p><u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w dniach 1-7 w dawce 9 µg/dobę w ciągłej infuzji; – w dniach 8-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji. <p>W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).</p> <p><u>Cykl 2:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji.</p> 	<ol style="list-style-type: none"> a) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływową w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku lub krwi, b) badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew w celu potwierdzenia obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD19, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku lub obecności komórek białaczkowych we krwi, c) badania obrazowe w celu potwierdzenia pozaszpikowych ognisk choroby, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi; d) badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w momencie kwalifikacji do programu: <ul style="list-style-type: none"> – badanie ogólne i mikroskopowe, a w razie potrzeby badanie immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego, lub – badania obrazowe OUN, e) dodatkowo w przypadku kwalifikacji dziecka - badanie próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływową lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10⁻⁴ w celu oceny mierzalnej choroby resztkowej; <p>5) dodatkowo w przypadku terapii <i>inotuzumabem ozogamcyzyną</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, d) oznaczenie APTT, e) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),
--	---	---

<p>po leczeniu konsolidującym remisję lub stwierdzone utrzymywanie się dodatniej mierzalnej choroby resztkowej w badaniu molekularnym po leczeniu konsolidującym remisję, pomimo stosowania <i>dazatynibu</i>,</p> <p>lub</p> <p>b) wznowa hematologiczna lub progresja molekularna pomimo stosowania <i>dazatynibu</i>,</p> <p>lub</p> <p>c) nietolerancja leczenia <i>dazatynibem</i>, uniemożliwiająca jego dalsze stosowanie, stwierdzona na dowolnym etapie leczenia,</p> <p>lub</p> <p>d) udokumentowana obecność mutacji T315I genu <i>BCR-ABL</i>, której wystąpienie stwierdzono na dowolnym etapie leczenia.</p>	<p>W przypadku dzieci do ukończenia 1. roku życia dawkowanie i podawanie leku zgodnie ze schematem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego w leczeniu dzieci od ukończonego 1. roku życia.</p> <p>1.2.2. w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową</p> <p>Cykl trwa 28 dni (4 tygodnie), a po nim występuje 14-dniowy okres bez leczenia.</p> <p><u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji.</p> <p>W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).</p> <p>Jeśli po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego leczenie przzerwano 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 przzerwaniem i po przzerwaniu 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.</p>	<p>f) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</p> <p>g) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD22 w szpiku lub krwi,</p> <p>h) badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew w celu potwierdzenia obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD22, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku lub obecności komórek białaczkowych we krwi,</p> <p>i) badania obrazowe w celu potwierdzenia pozaszpikowych ognisk choroby, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi,</p>
<p>1.2.2. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dzieci do ukończenia 1. roku życia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek do ukończenia 1. roku życia; 2) wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; 3) ekspresja antygeny CD19 na komórkach białaczkowych; 4) stosowanie uprzednio co najmniej jednej linii leczenia; 5) wznowa lub brak molekularnej remisji choroby; 6) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu; 7) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu <i>blinatumomabem</i>) – nie dotyczy dzieci, u których wystąpiła 	<p>1.3. inotuzumab ozogamycyny</p> <p><i>Inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest dożylnie w infuzji trwającej 1 godzinę.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjenci, u których planowane jest przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych 	<p>1.2. Badania przy kwalifikacji do terapii blinatumomabem w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena mierzalnej choroby resztkowej w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10⁻⁴; 2) badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w momencie kwalifikacji do programu: <ol style="list-style-type: none"> a) badanie ogólne i mikroskopowe, a w razie potrzeby badanie immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego, lub b) badania obrazowe OUN. <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>2.1. ponatynibem</p> <p>Badania wykonywane co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc, a następnie co 4 tygodnie:</p>

<p>wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>1.2.3. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dzieci od ukończonego 1. roku życia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek od ukończonego 1. roku życia do ukończenia 18. roku życia; 2) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; 3) brak obecności genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia; 4) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych; 5) stosowanie uprzednio co najmniej jednej linii leczenia; 6) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków: <ol style="list-style-type: none"> a) brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję, niezależnie od linii leczenia, definiowany jako: <ul style="list-style-type: none"> – odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$ lub – obecność pozaszpikowych ognisk choroby, lub b) wznowa hematologiczna lub brak molekularnej remisji choroby ($MRD > 10^{-4}$) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, lub c) wznowa hematologiczna po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, lub d) wznowa u dzieci, u których nie jest planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, 	<p>Leczenie trwa do maksymalnie 3 cykli.</p> <p><u>Cykl 1</u>: <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w 3 dawkach podzielonych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w dniu 1. w dawce $0,8 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, – w dniu 8. w dawce $0,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, oraz – w dniu 15. w dawce $0,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, <p>co odpowiada dawce całkowitej $1,8 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./cykl}$.</p> <p>Cykl 1. powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi lub w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności.</p> <p><u>Cykle 2 i 3</u>: <i>inotuzumab ozogamycyny</i> u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi podawany jest w każdym cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w dniu 1. w dawce $0,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, – w dniu 8. w dawce $0,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, oraz – w dniu 15. w dawce $0,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, <p>co odpowiada dawce całkowitej $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./cykl}$.</p> <p>U pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w każdym cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w dniu 1. w dawce $0,8 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, – w dniu 8. w dawce $0,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, oraz – w dniu 15. w dawce $0,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, <p>co odpowiada dawce całkowitej $1,8 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./cykl}$.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi; 6) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi; 7) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi; 8) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi; <p>Badania wskazane w pkt 5-8 wykonuje się tylko u chorych z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem.</p> <p>2.2. blinatumomabem w terapii od 2. lub kolejnej linii leczenia</p> <p>Badanie wykonywane po pierwszym i drugim cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia). <p>Leczenie prowadzone jest (zarówno w przypadku dzieci jak i dorosłych) w warunkach szpitalnych lub domowych.</p> <p>2.3. inotuzumabem ozogamycyny</p> <p>Badania wykonywane w czasie pierwszego cyklu co najmniej 1 raz w tygodniu, przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu, a następnie co najmniej 1 raz w tygodniu w czasie drugiego i kolejnych cykli:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.
--	---	---

<p>lub</p> <p>e) wcześniejsze zakwalifikowanie do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączenie czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7 dni, ale nie dłuższa niż 14 dni).</p> <p>W przypadku takiego pacjenta badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego;</p> <p>7) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu;</p> <p>8) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu <i>blinatumomabem</i>) – nie dotyczy dzieci, u których nastąpiła wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>1.2.4. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dorośli</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; 4) brak obecności genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia; 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych; 6) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia; 7) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków: <ol style="list-style-type: none"> a) brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję definiowany jako: 	<p>Cykl 2 i 3 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu.</p> <p>2) Pacjenci, u których nie jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</p> <p>Leczenie trwa do maksymalnie 6 cykli, jednakże w przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli CR lub CRi po 3 cyklach terapii, należy przerwać leczenie po 3 cyklach.</p> <p><u>Cykl 1:</u> <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w 3 dawkach podzielonych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m² pc., – w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m² pc., oraz – w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m² pc., <p>co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m² pc./cykl.</p> <p>Cykl 1. powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi lub w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności.</p> <p><u>Cykle 2 i 3:</u> <i>inotuzumab ozogamycyny</i> u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi podawany jest w każdym cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w dniu 1. w dawce 0,5 mg/m² pc., – w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m² pc., oraz – w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m² pc., <p>co odpowiada dawce całkowitej 1,5 mg/m² pc./cykl. U pacjentów, którzy nie uzyskali</p>	<p>2.4. blinatumomabem u pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową</p> <p>Badanie wykonane po cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia). <p>Leczenie prowadzone jest warunkach szpitalnych lub domowych.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>Badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia należy wykonać zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.</p> <p>Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p>3.1. ponatynibem</p> <p>Badania wykonywane co 4 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, a następnie co 8-12 tygodni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie cytogenetyczne lub badanie molekularne PCR metodą ilościową na obecność genu <i>BCR-ABL</i>* we krwi lub szpiku; 2) badanie cytologiczne szpiku. <p>3.2. blinatumomabem w terapii od 2. lub kolejnej linii leczenia</p> <p>Badania wykonywane po pierwszym i drugim cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku lub krwi;
--	--	--

<p>– odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$ lub</p> <p>– obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną lub</p> <p>– obecność pozaszpikowych ognisk choroby, lub</p> <p>b) wznowa hematologiczna definiowana jako:</p> <p>– odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$ lub</p> <p>– obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną lub</p> <p>– obecność pozaszpikowych ognisk choroby, po okresie remisji, tj. stanu, w którym żaden w powyższych warunków nie był spełniony, lub</p> <p>c) wcześniejsze zakwalifikowanie do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączenie czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7 dni, ale nie dłuższa niż 14 dni).</p> <p>W przypadku takiego pacjenta badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego;</p> <p>8) brak cech zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN);</p> <p>9) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku</p>	<p>CR lub CRi <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w każdym cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m² pc., – w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m² pc., oraz – w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m² pc., <p>co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m² pc./cykl.</p> <p>Cykl 2 i 3 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. każdego cyklu następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu.</p> <p><u>Cykle 4-6:</u> <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w każdym cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w dniu 1. w dawce 0,5 mg/m² pc., – w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m² pc., oraz – w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m² pc., <p>co odpowiada dawce całkowitej 1,5 mg/m² pc./cykl.</p> <p>Cykle 4-6 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. każdego cyklu następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu.</p> <p>2. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz zmniejszania dawki leku zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>	<p>2) badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew w celu oceny obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD19 (jeżeli były stwierdzone w badaniu przy kwalifikacji);</p> <p>3) badania obrazowe pozaszpikowych ognisk choroby (jeżeli były stwierdzone w badaniu przy kwalifikacji).</p> <p>3.3. inotuzumabem ozogamycyny</p> <p>Badania wykonywane po każdym cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie cytologiczne szpiku; 2) badania obrazowe pozaszpikowych lokalizacji nacieków białaczkowych, jeżeli przy kwalifikacji do leczenia <i>inotuzumabem ozogamycyny</i> stwierdzono pozaszpikowe nacieki i były one widoczne w badaniach obrazowych. <p>3.4. blinatumomabem u pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową</p> <p>Badanie wykonane po cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) ocena mierzalnej choroby resztkowej w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10⁻⁴.
--	---	--

<p>identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu <i>blinatumomabem</i>) – nie dotyczy chorych, u których wystąpiła wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>1.2.5. inotuzumab ozogamycyny (2. lub kolejna linia leczenia)</p> <ol style="list-style-type: none">1) wiek 18 lat i powyżej;2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;4) ekspresja antygenu CD22> 1% na komórkach białaczkowych;5) w przypadku pacjenta:<ol style="list-style-type: none">a) z chromosomem Filadelfia:<ul style="list-style-type: none">– brak całkowitej remisji po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacjilub– wznowa hematologiczna po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji,b) bez chromosomu Filadelfia:<ul style="list-style-type: none">– brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisjęlub– wznowa hematologiczna choroby. <p>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową:</p> <p>1.3.1. blinatumomab - dorośli</p>	<p>Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	
--	---	--

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- 4) brak obecności genu *BCR-ABL* lub chromosomu Filadelfia;
- 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;
- 6) stosowanie uprzednio co najmniej trzech schematów 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);
- 7) całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dl}$);
- 8) obecność mierzalnej choroby resztkowej lub jej nawrót (definiowane jako MRD $\geq 10^{-3}$, tj. MRD $\geq 0,1\%$ w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10^{-4});
- 9) brak uprzedniego przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;
- 10) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu;
- 11) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy).

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:

- 1) *ponatynibem* – należy dążyć do wykonania możliwie szybko przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, a leczenie *ponatynibem* należy zakończyć przed przeszczepieniem. W przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby.
- 2) *blinatumomabem* od 2. lub kolejnej linii leczenia – można zastosować maksymalnie dwa cykle leczenia, a czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. 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), w celu wykonania przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych po jednym lub dwóch cyklach leczenia *blinatumomabem* u chorego, który uzyskał:

a) całkowitą remisję definiowaną jako spełnienie wszystkich następujących warunków:

- odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%,
- brak komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,
- brak pozaszpikowych ognisk choroby,

lub

b) całkowitą remisję z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) – w przypadku kwalifikacji chorego do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;

3) *inotuzumabem ozogamycyny* – u chorego, u którego:

- a) jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych – można zastosować maksymalnie trzy cykle leczenia,
- b) nie jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych – można zastosować maksymalnie sześć cykli leczenia;

4) *blinatumomabem* u pacjenta w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową – można zastosować maksymalnie jeden cykl leczenia, a czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

3. Kryteria wyłączenia z programu

1) progresja choroby w trakcie leczenia;

2) brak remisji:

- a) w przypadku terapii *ponatynibem*: brak całkowitej remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania *ponatynibu* u

chorego, u którego stwierdzono oporność na wcześniejsze leczenie *dazatynibem* lub nawrót hematologiczny,

b) w przypadku terapii *blinatumomabem* stosowanym od 2. lub kolejnej linii leczenia u dzieci: brak całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia *blinatumomabem*, definiowany jako:

– odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$
lub

– obecność pozaszpikowych ognisk choroby,

c) w przypadku terapii *blinatumomabem* stosowanym od 2. lub kolejnej linii leczenia u dorosłych: brak całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia definiowany jako:

– odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$
lub

– obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną

lub

– obecność pozaszpikowych ognisk choroby,

lub brak całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi);

d) w przypadku terapii *inotuzumabem ozogamycyny*: brak całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) po 3 cyklach leczenia;

3) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;

4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;

<p>5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, w tym:</p> <p>a) w przypadku stosowania <i>blinatumomabu</i> od 2. lub kolejnej linii leczenia – wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 7 dni,</p> <p>b) w przypadku stosowania <i>blinatumomabu</i> u pacjenta w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową – wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 14 dni;</p> <p>7) okres ciąży lub karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>		
--	--	--

II. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ Z KOMÓREK B (ICD-10: C91.0) – Terapia CAR-T

<p>W ramach części II. programu lekowego chorym na oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem:</p> <p>1) <i>tisagenlecleucelu</i> (pacjenci w wieku do 25 lat włącznie), albo</p> <p>2) <i>breksukabtagenu autoleucel</i> (pacjenci w wieku 26 lat i powyżej), <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p>	<p>1. Dawkowanie leku</p> <p>Schemat dawkowania <i>tisagenlecleucelu</i> oraz <i>breksukabtagenu autoleucel</i> zgodnie zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tych substancji czynnych.</p> <p>Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu</i></p>	<p>1. Badania</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego;</p> <p>2) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</p> <p>3) ocena funkcji wątroby, tj.:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>b) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</p>
--	--	--

<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B; 2) nawrót choroby lub oporność na wcześniejsze leczenie; 3) przewidywany czas przeżycia pacjenta co najmniej 12 tygodni od momentu kwalifikacji do programu. <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii</p> <p>1.2.1. tisagenlecleucel</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek do 25 lat (włącznie); 2) stan sprawności ≥ 50 według skali Karnofsky'ego (wiek ≥ 16 lat) lub Lansky'ego (wiek < 16 lat); 3) spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) drugi lub kolejny nawrót; lub b) nawrót po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i po co najmniej 4 	<p><i>autoleucel</i>. Przed podaniem <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i> zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tych produktów.</p> <p><i>Tisagenlecleucel</i> oraz <i>breksukabtagen autoleucel</i> muszą być podawane 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 rozpocząć pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi <i>tisagenlecleucel</i> lub <i>breksukabtagenem autoleucel</i>.</p> <p>2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego</p> <p>Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i>.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 4) ocena funkcji nerek, tj.: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie klirensu kreatyniny; 5) ocena cytologiczna, cytometryczna wraz z potwierdzeniem obecności antygenu CD19 na blastach białaczkowych lub ocena molekularna aspiratu szpiku kostnego dokumentująca oporność lub nawrót choroby; 6) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach); 7) badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub NMR); 8) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 9) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy); 10) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs – w przypadku dodatnich anti-HBc wykonać HBV DNA); 11) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anti-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anti-HCV); 12) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), b) oznaczenie APTT, c) oznaczenie INR, d) oznaczenie stężenia fibrynogenu, e) oznaczenie stężenia D-dimerów; 13) oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG; 14) elektrokardiografia (EKG); 15) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA.
--	---	---

miesiącach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem *tisagenlecleucelu*,

lub

c) pierwotna oporność na leczenie definiowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) po 2 cyklach standardowej chemioterapii lub chemiooporność definiowana jako nieosiągnięcie CR po jednym cyklu leczenia reindukującego stosowanego w nawrocie ostrej białaczki limfoblastycznej,

lub

d) ostra białaczka limfoblastyczna z obecnym chromosomem Filadelfia, z nietolerancją lub z niepowodzeniem leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (TKI) albo przeciwwskazania do terapii TKI,

lub

e) brak kwalifikacji do allo-HSCT ze względu na choroby współistniejące, przeciwwskazania do leczenia kondycjonującego przed allo-HSCT, brak odpowiedniego dawcy lub wcześniejsze allo-HSCT;

4) prawidłowa funkcja nerek (klirens kreatyniny powyżej 60 ml/min/1,73 m² albo stężenie kreatyniny w surowicy w normie według wieku i płci);

5) aktywność aminotransferazy alaninowej ≤ 5 razy powyżej górnej granicy normy dla wieku;

6) stężenie bilirubiny $< 2,0$ mg/dl;

7) funkcja skurczowa lewej komory $\geq 28\%$ potwierdzona przez echokardiogram lub frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 45\%$ potwierdzona za pomocą echokardiogramu.

1.2.2. breksukabtagenem autoleucel

1) wiek 26 lat i powyżej;

1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem *tisagenlecleucelu* albo *breksukabtagenu autoleucel*:

1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;

2) białka ostrej fazy:

a) oznaczenie stężenia CRP,

b) oznaczenie stężenia ferrytyny;

3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (jak w pkt 1.1.);

4) ocena funkcji nerek (jak w pkt 1.1.);

5) ocena funkcji wątroby (jak w pkt 1.1.);

6) ocena cytologiczna i cytometryczna (wraz z potwierdzeniem obecności antygenu CD19 na blastach białaczkowych) aspiratu szpiku lub nacieku pozaszpikowego bezpośrednio przed podaniem CAR-T (badanie można pominąć, jeśli od wykonania biopsji aspiracyjnej szpiku przy kwalifikacji do programu upłynęło mniej niż 3 tygodnie).

1.3. Badania w dniu następnym po podaniu *tisagenlecleucelu* albo *breksukabtagenu autoleucel*

1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;

2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:

a) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),

b) oznaczenie APTT,

c) oznaczenie INR,

d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,

3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS):

a) oznaczenie stężenia CRP,

b) oznaczenie stężenia ferrytyny,

- 2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- 3) obecność w szpiku kostnym >5% blastów białaczkowych CD19+;
- 4) spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:
 - a) pierwotna oporność na leczenie definiowana jako brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu pierwszej linii,lub
 - b) pierwszy nawrót choroby w przypadku remisji trwającej ≤12 miesięcy;lub
 - c) drugi lub kolejny nawrót choroby;lub
 - d) nawrót po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i po co najmniej 100 dniach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem *breksukabtagenu autoleucl*,lub
 - e) ostra białaczka limfoblastyczna z obecnym chromosomem Filadelfia, z nietolerancją lub z niepowodzeniem leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (TKI) albo przeciwwskazania do terapii TKI;
- 5) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii.

2. Określenie czasu leczenia w programie

U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie *tisagenlecleucelu* albo jedno podanie *breksukabtagenu autoleucl*). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.

- c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
- d) oznaczenie stężenia D-dimerów.

2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T

- 1) codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS;
- 2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:
 - a) oznaczenie stężenia CRP,
 - b) oznaczenie stężenia ferrytyny,
 - c) oznaczenie stężenia fibrynogenu,
 - d) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
 - e) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),
 - f) oznaczenie APTT,
 - g) oznaczenie INR,
 - h) oznaczenie stężenia D-dimerów,(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;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 6) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;
- 7) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;
- 8) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 9) oznaczenie stężenia elektrolitów.

3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu

Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:

- 1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe;
- 4) zakażenie HIV;
- 5) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C;
- 6) współistnienie wrodzonych chorób genetycznych przebiegających z upośledzoną czynnością szpiku, takich jak niedokrwistość Fanconiego, zespół Kostmanna, zespół Schwachmana-Diamonda i innych;
- 7) przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) w stopniu 2-4;
- 8) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków jak:
 - a) cyklofosfamid i fludarabina albo cytarabina i etopozyd – w przypadku leczenia *tisagenlecleucel*,
 - b) cyklofosfamid i fludarabina – w przypadku leczenia *breksukabtagenem autoleucel*;
- 9) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc;
- 10) aktywna hemoliza;
- 11) aktywna koagulopatia;
- 12) aktywna choroba autoimmunologiczna;
- 13) pierwotny niedobór odporności;
- 14) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19);
- 15) jedynie w przypadku terapii *breksukabtagenem autoleucel*:

Badania wskazane w pkt 4-9 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania CAR-T, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.

Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy.

Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia:

3.1. Badania wykonywane w pierwszym roku od podania *tisagenlecleucelu* albo *breksukabtagenu autoleucel* co 1 miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie co 3 miesiące:

- 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;
- 2) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

3.2. Badania wykonywane w pierwszym roku od podania *tisagenlecleucelu* albo *breksukabtagenu autoleucel* co 3 miesiące:

- 1) ocena cytologiczna, cytometryczna lub molekularna aspiratu szpiku kostnego (w przypadku podania *tisagenlecleucelu* albo *breksukabtagenu autoleucel*) lub nacieku pozaszpikowego (jeśli dotyczy w przypadku podania *tisagenlecleucelu*);
- 2) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);
- 3) oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG (w celu ewentualnego leczenia substytucyjnego immunoglobulinami

<p>a) izolowana pozaszpikowa wznowa ALL, lub b) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez ALL.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i>.</p>		<p>zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla odpowiedniego leku).</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.</p>
		<p>1. Monitorowanie programu – DOTYCZY KAŻDEJ Z CZĘŚCI PROGRAMU</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego lub przez Zespół Koordynacyjny (jeśli dotyczy) dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) całkowita remisja (CR),</p> <p>b) całkowita remisja z obecnością mierzalnej choroby resztkowej (CR MRD+),</p>

		<p>c) całkowita remisja z ujemną mierzalną chorobą resztkową (CR MRD-),</p> <p>d) nawrót choroby (Rel),</p> <p>e) przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS),</p> <p>f) całkowite przeżycie (OS);</p> <p>Zespół Koordynacyjny (w przypadku, gdy występuje, zgodnie z opisem wskazanym w odpowiedniej części programu) analizuje przekazane dane dotyczące ww. wskaźników skuteczności terapii i podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym (tj. w odpowiedniej części programu) na koniec każdego roku;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p> <p>*badania wykonywane wyłącznie w laboratoriach, które uzyskały certyfikat standaryzacji oznaczania genu BCR/ABL wydawany przez PALG (Polish Adult Leukemia Group) lub Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka.</p>
--	--	---