

LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIALACZKĘ 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 BIALACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10: C91.0)		
<p>W ramach części I programu lekowego chorym na ostrą białaczkę limfoblastyczną udostępnia się poniższe terapie:</p> <p>1) w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji wcześniejszej stosowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL:</p> <p>a) <i>ponatinibem</i> (dorośli pacjenci z obecnością genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia),</p> <p>2) od II lub kolejnej linii leczenia:</p> <p>a) <i>blinatumabem</i> (dzieci i dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia),</p> <p>b) <i>inotuzumabem ozogamicynym</i> (dorośli pacjenci bez względu na obecność chromosomu Filadelfia)</p> <p>3) w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową (MRD):</p> <p>a) <i>blinatumabem</i> (dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia),</p> <p>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</p> <p>I. 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>I. Dawkowanie leków</p> <p>I.1. ponatinib</p> <p>Zalecana dawka początkowa <i>ponatinibu</i> wynosi 45 mg podawana doustnie raz na dobę.</p> <p>U pacjenta nietolerującego poprzedniego 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>I.2. blinatumab</p> <p>1.2.1. od II lub kolejnej linii leczenia</p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie), a pomiędzy cyklami występuje 14-dniowy okres bez leczenia. Zalecana dobowo dawka <i>blinatumabu</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>I. Badania przy kwalifikacji</p> <p>I.1. Badania przy kwalifikacji do: terapii ponatinibem, terapii blinatumabem od II lub kolejnej linii leczenia, lub terapii inotuzumabem ozogamicynym od II lub kolejnej linii leczenia:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) badanie cytologiczne szpiku;</p> <p>3) dodatkowo w przypadku terapii <i>ponatinibem</i>:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi,</p> <p>f) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi,</p> <p>g) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi,</p> <p>h) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi;</p> <p>i) badanie molekularne PCR metodą jakościową lub ilościową na obecność genu <i>BCR-ABL*</i> we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne.</p>

<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>niez 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: Cykl 1: <i>blinatumomab</i> podawany jest: – w dniach 1-7 w dawce 5 µg/m² p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobowo to 9 µg); – w dniach 8-28 w dawce 15 µg/m² p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobowo to 28 µg). <p>W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).</p> <p>Cykl 2: <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 15 µg/m² p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobowo to 28 µg).</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) Pacjenci o masie ciała ≥45 kg: Cykl 1: <i>blinatumomab</i> podawany jest: – 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>Cykl 2: <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji.</p>	<p>4) dodatkowo w przypadku terapii <i>blinatumomabem</i> u dorosłych i dzieci:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej 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 przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10⁻⁴ w celu oceny mierzałnej choroby resztkowej; <p>5) dodatkowo w przypadku terapii <i>inotuzumabem ozogamiczyną</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST).
<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>po leczeniu konsolidującym remisję lub stwierdzone utrzymywanie się dodatniej mierzalnej choroby resztkowej w badaniu molekularnym po leczeniu konsolidującym remisję; pomimo stosowania <i>daazynibiu</i>, lub</p> <p>b) wznowa hematologiczna lub progresja molekularna pomimo stosowania <i>daazynibiu</i>, lub</p> <p>c) nietolerancja leczenia <i>daazynibem</i>, uniemożliwiająca jego dalsze stosowanie, stwierdzona na dowolnym etapie leczenia, lub</p> <p>d) udokumentowana obecność mutacji T3151 genu <i>BCR-ABL</i>, której wystąpienie stwierdzono na dowolnym etapie leczenia.</p> <p>1.2.2. blinatumomab (II 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 antygenu 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 allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu <i>blinatumomabem</i>) – nie dotyczy dzieci, u których wystąpiła 	<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>Cykl I: <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji.</p> <p>W dniach 29-42 cyklu I. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).</p> <p>Jeśli po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego leczenie przerywane 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>1.3. inotuzumab ozogamicyny</p> <p><i>Inotuzumab ozogamicyny</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 	<ol style="list-style-type: none"> c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, e) oznaczenie APTT, f) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), g) oznaczenie stężenia fibrynogenu, h) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD22 w szpiku lub krwi, i) 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, j) badania obrazowe w celu potwierdzenia pozaszpikowych ognisk choroby, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi, <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>wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>1.2.3. bimatumab (II 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 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.</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 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>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>2.1. ponatynibem</p> <p>Badania wykonywane co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc, a następnie do 4 tygodnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozsmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi; 6) oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi; 7) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi; 8) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi; 9) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi; <p>Badania wskazane w pkt 6-9 wykonuje się tylko u chorych z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem.</p> <p>2.2. bimatumabem w terapii od II 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 rozsmazem (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>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 (II lub kolejna linia leczenia) – dorośli</p> <p>1) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</p> <p>3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;</p> <p>4) brak obecności genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia;</p> <p>5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych;</p> <p>6) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia;</p> <p>7) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:</p> <p>a) brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję definiowany jako:</p>	<p>Cykl 1 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>Cykl 1: <i>inotuzumab ozogamicynowy</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. powinienn 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>Cykle 2 i 3: <i>inotuzumab ozogamicynowy</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>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 aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi. <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 w warunkach szpitalnych lub domowych.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>Badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia należy wykonywać 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. ponatynben</p> <p>Badania wykonywane co 4 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, a następnie co 8-12 tygodni:</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, 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 allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku</p>	<p>CR lub CRi <i>inotuzumab ozogamicyny</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., oraz <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>Cykle 4-6: <i>inotuzumab ozogamicyny</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>1) badanie cytogenetyczne lub badanie molekularne PCR metodą ilościową na obecność genu <i>BCR-ABL*</i> we krwi lub szpiku;</p> <p>2) badanie cytologiczne szpiku.</p> <p>3.2. binałtomabem w terapii od II lub kolejnej linii leczenia</p> <p>Badania wykonywane po pierwszym i drugim cyklu leczenia:</p> <p>1) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku lub krwi;</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 ozogamicyny</p> <p>Badania wykonywane po każdym cyklu leczenia:</p> <p>1) badanie cytologiczne szpiku;</p> <p>2) badania obrazowe pozaszpikowych lokalizacji nacieków białaczkowych, jeżeli przy kwalifikacji do leczenia <i>inotuzumabem ozogamicyny</i> stwierdzono pozaszpikowe nacieki i były one widoczne w badaniach obrazowych.</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>3.4. binałtomabem u pacjentów w całkowitej remisji z niezerłą chorobą resztkową</p> <p>Badanie wykonane po cyklu leczenia:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p>

<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 allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>1.2.5. inotuzumab ozogamicyny (II 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 generacji lub – 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 remisję lub – wznowa hematologiczna choroby. 	<p>Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>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>
<p>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową:</p> <p>1.3.1. blinatumomab - dorośli</p>		

<p>1) wiek ≥ 18 lat i powyżej;</p> <p>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</p> <p>3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;</p> <p>4) brak obecności genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia;</p> <p>5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;</p> <p>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);</p> <p>7) całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność $<5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl);</p> <p>8) obecność mierzalnej choroby resztkowej lub jej nawrót (definiowane jako $\text{MRD} \geq 10^{-3}$, tj. $\text{MRD} \geq 0,1\%$ w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10^{-4});</p> <p>9) brak uprzedniego przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych;</p> <p>10) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu;</p> <p>11) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy).</p>		
--	--	--

<p>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.</p>	<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p> <p>1) <i>ponatymibem</i> – należy dążyć do wykonania możliwie szybko przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, a leczenie <i>ponatymibem</i> należy zakończyć przed przeszczepieniem. W przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby.</p> <p>2) <i>blinatumomabem</i> od II 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 <i>blinatumomabem</i>, 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 <i>blinatumomabem</i> u chorego, który uzyskał:</p>
--	--

	<p>a) całkowitą remisję definiowaną jako spełnienie wszystkich następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> – odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%, – brak komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną, – brak pozaszpikowych ognisk choroby, <p>lub</p> <p>b) całkowitą remisję z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) – w przypadku kwalifikacji chorego do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych;</p> <p>3) <i>inotuzumabem oczagampcyjni</i> – u chorego, u którego:</p> <p>a) jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych – można zastosować maksymalnie trzy cykle leczenia,</p> <p>b) nie jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych – można zastosować maksymalnie sześć cykli leczenia;</p> <p>4) <i>blinatumabem</i> 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.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) progresja choroby w trakcie leczenia;</p> <p>2) brak remisji:</p> <p>a) w przypadku terapii <i>ponatynibem</i>: brak całkowitej remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania <i>ponatynibu</i> u</p>
--	--

	<p>chorego, u którego stwierdzono oporność na wcześniejsze leczenie <i>dasatinibem</i> lub nawrót hematologiczny,</p> <p>b) w przypadku terapii <i>blinatumomabem</i> stosowanym od II lub kolejnej linii leczenia u dzieci: brak całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia <i>blinatumomabem</i>, definiowany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$ <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - obecność pozaszpikowych ognisk choroby, <p>c) w przypadku terapii <i>blinatumomabem</i> stosowanym od II lub kolejnej linii leczenia u dorosłych: brak całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia definiowany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$ <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - obecność pozaszpikowych ognisk choroby, <p>lub brak całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi);</p> <p>d) w przypadku terapii <i>inotuzumabem ozogamicynym</i>: brak całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) po 3 cyklach leczenia.</p> <p>3) przeszczerpienie allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych;</p> <p>4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p>
--	---

<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>binatumomabu</i> od II lub kolejnej linii leczenia – wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 7 dni;</p> <p>b) w przypadku stosowania <i>binatumomabu</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 CHOROBYCH NA OSTRĄ BIALACZKĘ LIMFOLASTYCZNĄ Z KOMÓREK B (ICD-10: C91.0) – Terapia CAR-T	
<p>I. Dawkowanie leku</p> <p>Schemat dawkowania <i>tisagenlecleucelu</i> zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla <i>tisagenlecleucelu</i>.</p> <p>Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla <i>tisagenlecleucelu</i>. Przed podaniem <i>tisagenlecleucelu</i> zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami</p>	<p>I. Badania</p> <p>I.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>W ramach części II. programu lekowego chorym na oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem <i>tisagenlecleucelu</i>, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</p> <p>I. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na ostrą białaczkę</p>	

<p>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> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B; 2) wiek od 0 do 25 lat (włącznie); 3) stan sprawności ≥ 50 według skali Karnofsky'ego (wiek ≥ 16 lat) lub Lansky'ego (wiek < 16 lat); 4) przewidywany czas przeżycia pacjenta co najmniej 12 tygodni od momentu kwalifikacji do programu; 5) spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) drugi lub kolejny nawrót; <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> b) nawrót po przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i po co najmniej 4 miesiącach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem <i>tisagenlecleucel</i>, <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> 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, <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 	<p>aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tego produktu.</p> <p><i>Tisagenlecleucel</i> 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 <i>tisagenlecleucel</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 dla <i>tisagenlecleucel</i>.</p>	<ol style="list-style-type: none"> b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); c) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; <p>4) ocena funkcji nerek, tj.:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie klirensu kreatyniny; <p>5) ocena cytologiczna, cytometryczna wraz z potwierdzeniem obecności antygenu CD19 na blaszkach białaczkowych lub ocena molekularna aspiratu szpiku kostnego dokumentująca oporność lub nawrót choroby;</p> <p>6) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);</p> <p>7) badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub NMR);</p> <p>8) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>9) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy);</p> <p>10) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs – w przypadku dodatnich anti-HBc wykonać HBV DNA);</p> <p>11) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anti-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anti-HCV);</p> <p>12) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:</p> <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; <p>13) oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG;</p> <p>14) elektrokardiografia (EKG);</p>
---	--	--

<p>lub</p> <p>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;</p> <p>6) prawidłowa funkcja nerek (klirens kreatyniny powyżej 60 ml/min/1,73 m² albo stężenie kreatyniny w surowicy w normie według wieku i płci);</p> <p>7) aktywność aminotransferazy alaninowej ≤ 5 razy powyżej górnej granicy normy dla wieku;</p> <p>8) stężenie bilirubiny $< 2,0$ mg/dl;</p> <p>9) funkcja skurczowa lewej komory $\geq 28\%$ potwierdzona przez echokardiogram lub frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 45\%$ potwierdzona za pomocą echokardiogramu.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie tisagenlecleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.</p> <p>3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu</p> <p>Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) okres ciąży lub karmienia piersią; 3) aktywnie niekontrolowane zakażenie systemowe; 4) zakażenie HIV; 		<p>15) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA.</p> <p>1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem tisagenlecleucelu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) białka ostrej fazy: <ol style="list-style-type: none"> 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 błaznach białaczkowych) aspiratu szpiku lub nacieku pozaszpikowego bezpośrednio przed podaniem <i>tisagenlecleucelu</i> (badanie można pominąć, jeśli od wykonania biopsji aspiracyjnej szpiku przy kwalifikacji do programu upłynęło mniej niż 3 tygodnie). <p>1.3. Badania w dniu następnym po podaniu tisagenlecleucelu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) 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, 3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS): <ol style="list-style-type: none"> a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny,
---	--	--

<p>5) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C;</p> <p>6) współistnienie wrodzonych chorób genetycznych przebiegających z upośledzoną czynnością szpiku, takich jak niedokrwistość Fanconiego, zespół Kostmanna, zespół Schwachmana-Diamonda i innych;</p> <p>7) przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) w stopniu 2-4;</p> <p>8) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków jak: cyklofosfamid i fludarabina albo cytarabina i etopozyd;</p> <p>9) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc;</p> <p>10) aktywna hemoliza;</p> <p>11) aktywna koagulopatia;</p> <p>12) aktywna choroba autoimmunologiczna;</p> <p>13) pierwotny niedobór odporności;</p> <p>14) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19).</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania <i>tisagenlecleucel</i>.</p>		<p>c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),</p> <p>d) oznaczenie stężenia D-dimerów.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T</p> <p>1) codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS;</p> <p>2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:</p> <p>a) oznaczenie stężenia CRP,</p> <p>b) oznaczenie stężenia ferrytyny,</p> <p>c) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</p> <p>d) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),</p> <p>e) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</p> <p>f) oznaczenie APTT,</p> <p>g) oznaczenie INR,</p> <p>h) oznaczenie stężenia D-dimerów,</p> <p>(przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi).</p> <p>3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz;</p> <p>4) morfologia krwi obwodowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>7) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</p> <p>8) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;</p>
--	--	--

		<p>9) oznaczenie stężenie kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>10) oznaczenie stężenia elektrolitów.</p> <p>Badania wskazane w pkt 4-10 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania <i>fisagen/leuce/lu</i>, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>3.1. Badania wykonywane w pierwszym roku od podania <i>fisagen/leuce/lu</i> co 1 miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie co 3 miesiące:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem; 2) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego. <p>3.2. Badania wykonywane w pierwszym roku od podania <i>fisagen/leuce/lu</i> co 3 miesiące:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena cytologiczna, cytometryczna lub molekularna aspiratu szpiku kostnego lub nacieku pozaszpikowego; 2) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach); 3) oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG (w celu ewentualnego leczenia substytucyjnego immunoglobulinami zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla <i>fisagen/leuce/lu</i>). <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>I. 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> <ul style="list-style-type: none"> a) całkowita remisja (CR), b) całkowita remisja z obecnością mierzalnej choroby resztkowej (CR MRD+), c) całkowita remisja z ujemną mierzalną chorobą resztkową (CR MRD-), d) nawrót choroby (Rel), e) przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), f) całkowite przeżycie (OS); <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</p>

		<p>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 standardyzacji oznaczania genu BCR/ABL wydawany przez PALG (Polish Adult Leukemia Group) lub Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka.</p>
--	--	---