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** |
| 1. **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. |
| 1. **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. |
| 1. **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**   Leczenie będzie prowadzone w warunkach szpitalnych.  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. |
| 1. **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**   Leczenie będzie prowadzone w warunkach szpitalnych.  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 immunofenotypowym, 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. |
| 1. **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. |
| 1. **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 choroby po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia       3. Wystąpienie wznowy hematologicznej po wcześniejszej allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych       4. Wcześniejsza kwalifikacja do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączenie czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7, ale nie dłuższa niż 14 dni). W przypadku tych pacjentów badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.   Do programu kwalifikowane są również niemowlęta i dzieci do 1. roku życia z wrodzoną ostrą białaczką limfoblastyczną, w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby.  Do programu są kwalifikowani wyłącznie chorzy bez cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do program i u których nie ma przeciwwskazań do wykonania allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu blinatumomabem.   * 1. **Określenie czasu leczenia w programie**       1. U chorych można zastosować maksymalnie dwa cykle leczenia;      2. W momencie kwalifikacji do leczenia blinatumomabem, o ile nie było to wykonane wcześniej, należy zlecić badania zmierzające do identyfikacji potencjalnego dawcy komórek krwiotwórczych (zgodnego w zakresie HLA rodzeństwa, dawcy niespokrewnionego lub dawcy haploidentycznego). Celem jest wykonanie allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych po jednym lub dwóch cyklach leczenia blinatumomabem u chorych, którzy uzyskają całkowitą remisję.   Całkowita remisja jest definiowana jako spełnienie wszystkich poniższych warunków:   * + - 1. odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%,       2. brak komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,       3. brak pozaszpikowych ognisk choroby.   (UWAGA: przy definiowaniu remisji w programie nie bierze się pod uwagę normalizacji parametrów morfologii krwi, nie wpływa to bowiem na kwalifikację chorego do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych)  Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.   * 1. **Kryteria wyłączenia z programu**      1. Wystąpienie objawów nietolerancji blinatumomabu, wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 7 dni;      2. Brak remisji po pierwszym cyklu leczenia blinatumomabem, definiowany jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków:         1. odsetek komórek blastycznych w szpiku ≥5%,         2. obecność pozaszpikowych ognisk choroby. | 1. **Dawkowanie**   Masa ciała pacjenta większa lub równa 45 kg (stała dawka):  1 cykl:  dni 1-7: 9 mikrogramów/ dobę w ciągłej infuzji,  dni 8-28: 28 mikrogramów/ dobę w ciągłej infuzji,  dni 29-42: 14 dniowa przerwa w leczeniu  2 cykl:  dni 1-28: 28 mikrogramów/ dobę w ciągłej infuzji  Masa ciała pacjenta poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.):  1 cykl:  dni 1-7: 5 mikrogramów/ m2 pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 mikrogramów/ dobę),  dni 8-28: 15 mikrogramów/ m2 pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/ dobę),  dni 29-42: 14 dniowa przerwa w leczeniu  2 cykl:  dni 1-28: 15 mikrogramów/ m2 pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/ dobę)  W przypadku pacjentów poniżej 1. roku życia dawkowanie i podawanie leku zgodnie ze schematem określonym w ChPL w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia aktualną na dzień wydania decyzji. | 1. **Badania:**    1. **Badania przy kwalifikacji**        1. Odsetek limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku i/albo we krwi, oceniany badaniem immunofenotypowym metodą cytometrii przepływowej. W przypadku dzieci poniżej 1. roku życia 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 immunofenotypowym, 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. |
|  |  | 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. |