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. **Kryteria kwalifikacji do leczenia dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych**   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. **Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych**     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. **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. **Leczenie ponatynibem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+)**     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. **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* i/lub chromosomu Philadelphia, u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków:   * + 1. Świadczeniobiorcy, u których nie uzyskano 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. Świadczeniobiorcy ze wznową hematologiczną choroby   Wznowa hematologiczna 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. Świadczeniobiorcy zakwalifikowani wcześniej do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączeni 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 allogenicznej transplantacji 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. | 1. **Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia u dorosłych**    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 i/lub cytomorfologicznym i/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 i/lub cytomorfologicznym i/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. **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. |