

Załącznik B.65.

LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10 C91.0)

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|--|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| I. DAZATYNIB | | |
| <p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych</p> <p>1.1. 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:</p> <p>1) nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub większej odpowiedzi molekularnej po leczeniu konsolidującym remisję, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu</p> <p>lub</p> <p>2) uzyskano remisję całkowitą lub odpowiedź molekularną w wyniku leczenia obejmującego stosowanie dazatynibu i prowadzone jest leczenie podtrzymujące</p> <p>lub</p> <p>3) wystąpiła hematologiczna remisja całkowita i w badaniu molekularnym lub immunofenotypowym stwierdzono nawrót lub narastanie minimalnej choroby resztkowej, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu</p> <p>lub</p> <p>4) wykonano przeszczepienie komórek krwiotwórczych i przed przeszczepieniem nie uzyskano całkowitej odpowiedzi molekularnej</p> | <p>1. Dawkowanie</p> <p>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.</p> | <p>1. Badania</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) AspAT, AlAT,;</p> <p>3) bilirubina;</p> <p>4) badanie cytologiczne szpiku;</p> <p>5) badanie molekularne PCR metodą jakościową lub ilościową na obecność BCR-ABL we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne.</p> <p>1.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, następnie co 4 tygodnie:</p> <p>1) morfologia krwi;</p> <p>2) AspAT, AlAT,;</p> <p>3) bilirubina;</p> <p>Co 4 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące leczenia, następnie co 8-12 tygodni:</p> <p>1) badanie cytologiczne szpiku;</p> |

| | | |
|---|--|---|
| <p>lub</p> <p>5) wystąpiła wznowa hematologiczna choroby, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu</p> <p>lub</p> <p>6) wystąpiły objawy nietolerancji imatynibu w trakcie wcześniejszej terapii w stopniu uniemożliwiającym dalsze jego stosowanie</p> <p>lub</p> <p>7) stwierdzono pierwotne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN).</p> <p>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.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>1) u chorych niepoddanych transplantacji komórek krwiotwórczych leczenie dazatynibem należy kontynuować do czasu progresji choroby;</p> <p>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.</p> <p>1.3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie objawów nietolerancji dazatynibu;</p> <p>2) progresja choroby w trakcie leczenia dazatynibem.</p> | | <p>2) badanie molekularne PCR metodą ilościową na obecność BCR-ABL we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne.</p> |
|---|--|---|

II. PONATYNIB

2. Leczenie ponatynibem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD - 10 91.0)

2.1. 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

2) wystąpiła wznowa hematologiczna lub progresja molekularna pomimo stosowania dazatynibu

lub

3) na dowolnym etapie leczenia stwierdzono nietolerancję dazatynibu uniemożliwiającą jego dalsze stosowanie

lub

4) 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.

2.2. Określenie czasu leczenia w programie

2. 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.

2. Badania

2.1. 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;

2.2. 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,

| | | |
|--|---|--|
| <p>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,</p> <p>2) w przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby.</p> <p>2.3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) u chorych włączonych z powodu oporności na dazatynib lub nawrotu hematologicznego – brak całkowitej remisji po 3 miesiącach leczenia ponatynibem,</p> <p>2) wystąpienie objawów nietolerancji ponatynibu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego,</p> <p>3) progresja choroby w trakcie leczenia ponatynibem.</p> | | <p>2) badanie molekularne PCR metodą ilościową na obecność BCR-ABL we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne.</p> |
| <p>III. BLINATUMOMAB – MINIMALNA CHOROBA RESZTKOWA (MRD)</p> | | |
| <p>3. Kryteria kwalifikacji do leczenia blinatumomabem pacjentów z chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia</p> <p>3.1. Do leczenia kwalifikowani są dorośli chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu <i>BCR-ABL</i> 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}</p> <p>Kryteria kwalifikacji, które muszą być spełnione łącznie:</p> <p>1) ukończony 18 rok życia;</p> | <p>3. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie i podawanie leku należy prowadzić zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> | <p>3. Badania</p> <p>3.1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>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};</p> <p>2) Wykluczenie zajęcia OUN na podstawie badania ogólnego i mikroskopowego płynu mózgowo-rdzeniowego lub badań obrazowych OUN w momencie kwalifikacji do programu.</p> |

- 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 \geq 1000/mikrolitr, płytki krwi \geq 50 000/mikrolitr i stężenie hemoglobiny \geq 9 g/dl);
- 6) obecność minimalnej choroby resztkowej lub jej nawrót (definiowane jako MRD $\geq 10^{-3}$).

Do programu są kwalifikowani wyłącznie chorzy bez cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu i u których nie ma przeciwwskazań do wykonania transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych w przypadku identyfikacji dawcy.

3.2. 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.

3.3. Kryteria wyłączenia z programu

Wystąpienie objawów nietolerancji blinatumomabu, wskazanych w

3.2. 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} .

| | | |
|--|---|--|
| Charakterystyce Produktu Leczniczego, wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 14 dni | | |
| IV. BLINATUMOMAB | | |
| <p>4. Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia u dorosłych</p> <p>4.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia</p> <p>Do leczenia kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Philadelphia, u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Brak remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję Brak remisji hematologicznej jest definiowany jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków: <ol style="list-style-type: none"> a) odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$, b) obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną, c) obecność pozaszpikowych ognisk choroby. 2) Wznowa hematologiczna choroby definiowana jest jako wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków: <ol style="list-style-type: none"> a) odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$, b) obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną, c) obecność pozaszpikowych ognisk choroby, <p>po okresie remisji tj. stanu, w którym żaden z powyższych warunków nie był spełniony,</p> 3) Zakwalifikowanie wcześniej do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączenie czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie | <p>4. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie i podawanie leku należy prowadzić zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> | <p>4. Badania</p> <p>4.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>4.2. Monitorowanie leczenia blinatumomabem</p> <p>Leczenie będzie prowadzone w warunkach szpitalnych.</p> <p>Po pierwszym i drugim cyklu leczenia:</p> |

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 blinatumabem.

4.2. Określenie czasu leczenia w programie

- 1) U chorych można zastosować maksymalnie dwa cykle leczenia
- 2) W momencie kwalifikacji do leczenia blinatumabem, 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 blinatumabem u chorych, którzy uzyskają całkowitą remisję hematologiczną.

Całkowita remisja hematologiczna jest definiowana jako spełnienie wszystkich poniższych warunków:

- a) odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%,
- b) brak komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,
- c) 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) 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.

| | | |
|---|--|--|
| <p>4.3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> a) odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$, b) obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną, c) obecność pozaszpikowych ognisk choroby. 3) Karmienie piersią. | | |
| <p>V. INOTUZUMAB OZOGAMYCYNY</p> | | |
| <p>5. Kryteria kwalifikacji do leczenia inotuzumabem ozogamycyny ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B z lub bez chromosomu Filadelfia (Ph) u dorosłych</p> <p>5.1. 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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) bez chromosomu Filadelfia (Ph-), u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków: <ol style="list-style-type: none"> a) brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję, b) wznowa hematologiczna choroby; 2) z chromosomem Filadelfia (Ph+), u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków: <ol style="list-style-type: none"> a) brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR/ABL, w tym przynajmniej jednym | <p>5. Dawkowanie</p> <p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> | <p>5. Badania</p> <p>5.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 |

| | | |
|--|--|--|
| <p>inhibitorem II lub III generacji,</p> <p>b) wznowa hematologiczna choroby po leczeniu przynajmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR/ABL, w tym przynajmniej jednym inhibitorem II lub III generacji.</p> <p>5.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>1) U chorych, u których planowane jest leczenie za pomocą transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych można zastosować maksymalnie trzy cykle leczenia.</p> <p>2) U chorych, u których nie jest planowane leczenie za pomocą transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych można zastosować maksymalnie sześć cykli leczenia.</p> <p>5.3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) Wystąpienie objawów nietolerancji inotuzumabu ozogamycyny</p> <p>2) Karmienie piersią</p> <p>3) Progresa w trakcie leczenia inotuzumabem ozogamycyny</p> <p>4) Brak remisji całkowitej (CR) lub remisji całkowitej z niepełną regeneracją hematopoezy (CRi) po 3 cyklach leczenia</p> | | <p>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.</p> <p>5.2. Monitorowanie leczenia inotuzumabem ozogamycyny</p> <p>A. W czasie pierwszego cyklu leczenia co najmniej raz w tygodniu:</p> <p>1) Morfologia krwi</p> <p>2) AspAT, AlAT</p> <p>3) Bilirubina</p> <p>B. Przed rozpoczęciem drugiego i kolejnych cykli leczenia, a następnie co najmniej raz w tygodniu w czasie drugiego i kolejnych cykli leczenia:</p> <p>1) Morfologia krwi</p> <p>2) AspAT, AlAT</p> <p>3) Bilirubina</p> <p>C. Po każdym cyklu leczenia:</p> <p>1) Badanie cytologiczne szpiku kostnego</p> <p>2) Badania obrazowe pozaszpikowych lokalizacji nacieków białaczkowych, jeżeli przy kwalifikacji do leczenia inotuzumabem ozogamycyny stwierdzono pozaszpikowe nacieki i były one widoczne w badaniach obrazowych.</p> |
|--|--|--|

VI. BLINATUMOMAB (DZIECI)

6. Kryteria kwalifikacji do leczenia blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Philadelphia u dzieci

6.1. 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 antygeny 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:

- a) odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$,
- b) 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 programu i u których nie ma przeciwwskazań do wykonania allogenicznej transplantacji

6. 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

6. Badania:

6.1. 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.

6.2. Monitorowanie leczenia blinatumomabem

Leczenie będzie prowadzone w warunkach szpitalnych.

Po pierwszym i drugim cyklu leczenia:

| | | |
|--|------------------|---|
| <p>komórek krwiotwórczych w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu blinatumomabem.</p> <p>6.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <ol style="list-style-type: none">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 allogeniczej transplantacji komórek krwiotwórczych po jednym lub dwóch cyklach leczenia blinatumomabem u chorych, którzy uzyskają całkowitą remisję. <p>Całkowita remisja jest definiowana jako spełnienie wszystkich poniższych warunków:</p> <ol style="list-style-type: none">a) odsetek komórek blastycznych w szpiku <5%,b) brak komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną,c) brak pozaszpikowych ognisk choroby. <p>(UWAGA: przy definiowaniu remisji w programie nie bierze się pod uwagę normalizacji parametrów morfologii krwi, nie wpływa to bowiem na kwalifikację chorego do allogeniczej transplantacji komórek krwiotwórczych)</p> <p>Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>6.3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none">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: | wydania decyzji. | <ol style="list-style-type: none">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. |
|--|------------------|---|

| | | |
|---|--|---|
| <p>a) odsetek komórek blastycznych w szpiku $\geq 5\%$, b) obecność pozaszpikowych ognisk choroby.</p> | | |
| | | <p>7. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none">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. |