

**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
<b>I. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10: C91.0)</b>		
<p>W ramach części I programu lekowego chorym na ostrą białaczkę limfoblastyczną udostępnia się poniższe terapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji wcześniej stosowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>ponatynibem</i> (dorośli pacjenci z obecnością genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia),</li> </ol> </li> <li>2) w pierwszej całkowitej remisji: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>blinatumomabem</i> (dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia),</li> </ol> </li> <li>3) od 2. lub kolejnej linii leczenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>blinatumomabem</i> (dzieci i dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia),</li> <li>b) <i>inotuzumabem ozogamcyny</i> (dorośli pacjenci bez względu na obecność chromosomu Filadelfia),</li> </ol> </li> <li>4) w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową (MRD): <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <i>blinatumomabem</i> (dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia),</li> </ol> </li> </ol> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p>	<p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p><b>1.1. ponatynib</b></p> <p>Zalecana dawka początkowa <i>ponatynibu</i> wynosi 45 mg podawana doustnie raz na dobę.</p> <p>U pacjenta nietolerującego uprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL lub z opornością i współistniejącym podwyższonym ryzykiem powikłań w układzie sercowo-naczyniowym można stosować dawkę 30 mg lub 15 mg podawaną doustnie raz na dobę.</p> <p><b>1.2. blinatumomab</b></p> <p><b>1.2.1. w pierwszej całkowitej remisji</b></p> <p>Każdy cykl leczenia <i>blinatumomabem</i> trwa 28 dni (4 tygodnie), po którym następuje 14-dniowy (2-tygodniowy) okres bez leczenia.</p> <p>Cykle 1 - 4: <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p><b>1.1. Badania przy kwalifikacji do: terapii ponatynibem, terapii blinatumomabem od 2. lub kolejnej linii leczenia, lub terapii inotuzumabem ozogamcyny od 2. lub kolejnej linii leczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) badanie cytologiczne szpiku;</li> <li>3) dodatkowo w przypadku terapii <i>ponatynibem</i>: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi,</li> <li>e) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi,</li> <li>f) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi,</li> <li>g) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi;</li> <li>h) badanie molekularne PCR metodą jakościową lub ilościową na obecność genu <i>BCR-ABL</i>* we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne.</li> </ol> </li> <li>4) dodatkowo w przypadku terapii <i>blinatumomabem</i> u dorosłych i dzieci:</li> </ol>

<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2 albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej;</li> <li>2) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>3) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>5) zgoda pacjenta (dotyczy pacjentów w wieku rozrodczym) na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;</li> <li>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</li> </ol> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii</b></p> <p><b>1.2.1. ponatynib</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>3) udokumentowana obecność genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia (Ph+);</li> </ol>	<p>W dniach 29-42 każdego cyklu leczenia <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).</p> <p><b>1.2.2. od 2. lub kolejnej linii leczenia</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie), a pomiędzy cyklami występuje 14-dniowy okres bez leczenia.</p> <p>Zalecana dobową dawką <i>blinatumomabu</i> jest ustalana według masy ciała pacjenta zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.).</p> <p>1) Pacjenci o masie ciała &lt;45 kg:</p> <p><u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w dniach 1-7 w dawce 5 µg/m<sup>2</sup> p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 9 µg);</li> <li>– w dniach 8-28 w dawce 15 µg/m<sup>2</sup> p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 28 µg).</li> </ul> <p>W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).</p> <p><u>Cykl 2:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 15 µg/m<sup>2</sup> p.c./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 28 µg).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływową w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku lub krwi,</li> <li>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,</li> <li>c) badania obrazowe w celu potwierdzenia pozaszpikowych ognisk choroby, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi;</li> <li>d) badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w momencie kwalifikacji do programu: <ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie ogólne i mikroskopowe, a w razie potrzeby badanie immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego,</li> <li>lub</li> <li>– badania obrazowe OUN,</li> </ul> </li> <li>e) dodatkowo w przypadku kwalifikacji dziecka - badanie próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływową lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10<sup>-4</sup> w celu oceny mierzalnej choroby resztkowej;</li> </ol> <p>5) dodatkowo w przypadku terapii <i>inotuzumabem ozogamicyną</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie APTT,</li> <li>e) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> </ol>
--	---	--

<p>4) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:</p> <p>a) brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub całkowitej remisji cytogenetycznej po leczeniu konsolidującym remisję lub stwierdzone utrzymywanie się dodatniej mierzalnej choroby resztkowej w badaniu molekularnym po leczeniu konsolidującym remisję, pomimo stosowania <i>dazatynibu</i>,</p> <p>lub</p> <p>b) wznowa hematologiczna lub progresja molekularna pomimo stosowania <i>dazatynibu</i>,</p> <p>lub</p> <p>c) nietolerancja leczenia <i>dazatynibem</i>, uniemożliwiająca jego dalsze stosowanie, stwierdzona na dowolnym etapie leczenia,</p> <p>lub</p> <p>d) udokumentowana obecność mutacji T315I genu <i>BCR-ABL</i>, której wystąpienie stwierdzono na dowolnym etapie leczenia.</p>	<p>2) Pacjenci o masie ciała <math>\geq 45</math> kg:</p> <p><u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w dniach 1-7 w dawce 9 <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> w ciągłej infuzji;</li> <li>– w dniach 8-28 w dawce 28 <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> w ciągłej infuzji.</li> </ul> <p>W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).</p> <p><u>Cykl 2:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> w ciągłej infuzji.</p> <p>W przypadku dzieci do ukończenia 1. roku życia dawkowanie i podawanie leku zgodnie ze schematem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego w leczeniu dzieci od ukończonego 1. roku życia.</p>	<p>f) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</p> <p>g) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD22 w szpiku lub krwi,</p> <p>h) badanie histopatologiczne lub cytomorfologiczne lub immunofenotypowe materiału tkankowego innego niż szpik lub krew w celu potwierdzenia obecności komórek białaczkowych z ekspresją CD22, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku lub obecności komórek białaczkowych we krwi,</p> <p>i) badania obrazowe w celu potwierdzenia pozaszpikowych ognisk choroby, jeżeli nie stwierdza się zajęcia szpiku ani obecności komórek białaczkowych we krwi,</p>
<p><b>1.2.2. blinatumomab (w pierwszej całkowitej remisji) – dorośli</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>3) ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B;</li> <li>4) brak obecności genu <i>BCR-ABL</i> lub chromosomu Filadelfia;</li> <li>5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;</li> <li>6) pierwsza całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <math>&lt; 5\%</math> komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych <math>\geq 1000/\mu\text{l}</math>, płytki krwi <math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math> i stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl oraz brak zmian pozaszpikowych);</li> </ol>	<p><b>1.2.3. w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową</b></p> <p>Cykl trwa 28 dni (4 tygodnie), a po nim występuje 14-dniowy okres bez leczenia.</p> <p><u>Cykl 1:</u> <i>blinatumomab</i> podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 <math>\mu\text{g}/\text{dobę}</math> w ciągłej infuzji.</p> <p>W dniach 29-42 cyklu 1. <i>blinatumomab</i> nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).</p> <p>Jeśli po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego leczenie przerywa się na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni</p>	<p><b>1.2. Badania przy kwalifikacji do terapii blinatumomabem w pierwszej całkowitej remisji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) biopsja szpiku z mielogramem (badanie potwierdzające całkowitą remisję może być wykonane w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do programu lekowego);</li> <li>3) badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w momencie kwalifikacji do programu: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) badanie ogólne i mikroskopowe, a w razie potrzeby badanie immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego,</li> </ol> <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>b) badania obrazowe OUN.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>1.3. Badania przy kwalifikacji do terapii blinatumomabem w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową:</b></p>

7) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu.

### 1.2.3. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dzieci do ukończenia 1. roku życia

- 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 allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu *blinatumomabem*) – nie dotyczy dzieci, u których wystąpiła wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

### 1.2.4. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dzieci od ukończonego 1. roku życia

- 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 *BCR-ABL* lub chromosomu Filadelfia;
- 4) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych;
- 5) stosowanie uprzednio co najmniej jednej linii leczenia;

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.

### 1.3. inotuzumab ozogamycyny

*Inotuzumab ozogamycyny* podawany jest dożylnie w infuzji trwającej 1 godzinę.

- 1) Pacjenci, u których planowane jest przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych  
Leczenie trwa do maksymalnie 3 cykli.

Cykl 1: *inotuzumab ozogamycyny* podawany jest w 3 dawkach podzielonych:

- w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m<sup>2</sup> pc.,
- w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz
- w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,

co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m<sup>2</sup> pc./cykl.

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.

Cykle 2 i 3: *inotuzumab ozogamycyny* u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi podawany jest w każdym cyklu:

- w dniu 1. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,

1) ocena mierzalnej choroby resztkowej w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10<sup>-4</sup>;

2) badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w momencie kwalifikacji do programu:

- a) badanie ogólne i mikroskopowe, a w razie potrzeby badanie immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego, lub
- b) badania obrazowe OUN.

## 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

### 2.1. ponatynibem

Badania wykonywane co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc, a następnie co 4 tygodnie:

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia);
- 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 4) oznaczenie stężenia lipazy w surowicy krwi;
- 5) oznaczenie stężenia trójglicerydów we krwi;
- 6) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi;
- 7) oznaczenie stężenia cholesterolu HDL we krwi;
- 8) oznaczenie stężenia cholesterolu LDL we krwi;

Badania wskazane w pkt 5-8 wykonuje się tylko u chorych z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem.

### 2.2. blinatumomabem w pierwszej całkowitej remisji

Badanie wykonywane po każdym cyklu leczenia blinatumomabem:

<p>6) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:</p> <p>a) brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję, niezależnie od linii leczenia, definiowany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– odsetek komórek blastycznych w szpiku <math>\geq 5\%</math></li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– obecność pozaszpikowych ognisk choroby,</li> </ul> <p>lub</p> <p>b) wznowa hematologiczna lub brak molekularnej remisji choroby (MRD<math>&gt;10^{-4}</math>) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia,</p> <p>lub</p> <p>c) wznowa hematologiczna po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych,</p> <p>lub</p> <p>d) wznowa u dzieci, u których nie jest planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych,</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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz</li> <li>– w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,</li> </ul> <p>co odpowiada dawce całkowitej 1,5 mg/m<sup>2</sup> 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"> <li>– w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m<sup>2</sup> pc.,</li> <li>– w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz</li> <li>– w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,</li> </ul> <p>co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m<sup>2</sup> pc./cykl.</p> <p>Cykl 2 i 3 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu.</p> <p>2) Pacjenci, u których nie jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</p> <p>Leczenie trwa do maksymalnie 6 cykli, jednakże w przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli CR lub CRi po 3 cyklach terapii, należy przerwać leczenie po 3 cyklach.</p> <p><u>Cykl 1</u>: <i>inotuzumab ozogamycyny</i> podawany jest w 3 dawkach podzielonych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m<sup>2</sup> pc.,</li> <li>– w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz</li> <li>– w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,</li> </ul> <p>co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m<sup>2</sup> pc./cykl.</p>	<p>1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia).</p> <p>Leczenie prowadzone jest w warunkach szpitalnych lub domowych.</p> <p><b>2.3. blinatumomabem w terapii od 2. lub kolejnej linii leczenia</b></p> <p>Badanie wykonywane po pierwszym i drugim cyklu leczenia:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia).</p> <p>Leczenie prowadzone jest (zarówno w przypadku dzieci jak i dorosłych) w warunkach szpitalnych lub domowych.</p> <p><b>2.4. inotuzumabem ozogamycyny</b></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"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia);</li> <li>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.</li> </ol> <p><b>2.5. blinatumomabem u pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową</b></p> <p>Badanie wykonane po cyklu leczenia:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem (wykonana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia).</p> <p>Leczenie prowadzone jest w warunkach szpitalnych lub domowych.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p>
---	---	--

8) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu *blinatumomabem*) – nie dotyczy dzieci, u których nastąpiła wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

#### 1.2.5. blinatumomab (2. lub kolejna linia leczenia) – dorośli

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- 4) brak obecności genu *BCR-ABL* lub chromosomu Filadelfia;
- 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych;
- 6) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia;
- 7) wystąpienie co najmniej jednego z poniższych warunków:
  - a) brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję definiowany jako:
    - odsetek komórek blastycznych w szpiku  $\geq 5\%$lub
    - obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologicznąlub
    - obecność pozaszpikowych ognisk choroby,
  - b) wznowa hematologiczna definiowana jako:
    - odsetek komórek blastycznych w szpiku  $\geq 5\%$lub

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.

Cykle 2 i 3: inotuzumab ozogamycyny u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi podawany jest w każdym cyklu:

- w dniu 1. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,
- w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz
- w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,

co odpowiada dawce całkowitej 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc./cykl. U pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi *inotuzumab ozogamycyny* podawany jest w każdym cyklu:

- w dniu 1. w dawce 0,8 mg/m<sup>2</sup> pc.,
- w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz
- w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,

co odpowiada dawce całkowitej 1,8 mg/m<sup>2</sup> pc./cykl.

Cykl 2 i 3 trwają po 28 dni, w tym od dnia 21. każdego cyklu następuje 7-dniowa przerwa w leczeniu.

Cykle 4-6: inotuzumab ozogamycyny podawany jest w każdym cyklu:

- w dniu 1. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,
- w dniu 8. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc., oraz
- w dniu 15. w dawce 0,5 mg/m<sup>2</sup> pc.,

Badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia należy wykonać zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.

Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.

#### 3.1. ponatynibem

Badania wykonywane co 4 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, a następnie co 8-12 tygodni:

- 1) badanie cytogenetyczne lub badanie molekularne PCR metodą ilościową na obecność genu *BCR-ABL*\* we krwi lub szpiku;
- 2) badanie cytologiczne szpiku.

#### 3.2. blinatumomabem w pierwszej całkowitej remisji

Badanie wykonywane po drugim i czwartym cyklu leczenia blinatumomabem:

- 1) biopsja aspiracyjna szpiku kostnego z mielogramem i oceną mierzalnej choroby resztkowej metodą cytometrii przepływową lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10<sup>-4</sup>.

#### 3.3. blinatumomabem w terapii od 2. lub kolejnej linii leczenia

Badania wykonywane po pierwszym i drugim cyklu leczenia:

- 1) badanie immunofenotypowe metodą cytometrii przepływową w celu określenia odsetka limfoblastów z ekspresją CD19 w szpiku lub krwi;

<p>– obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną</p> <p>lub</p> <p>– obecność pozaszpikowych ognisk choroby,</p> <p>po okresie remisji, tj. stanu, w którym żaden w powyższych warunków nie był spełniony,</p> <p>lub</p> <p>c) wcześniejsze zakwalifikowanie do leczenia w ramach niniejszego programu lekowego i wyłączenie czasowo z leczenia ze względu na wystąpienie objawów nietolerancji, zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (przerwa w leczeniu trwająca więcej niż 7 dni, ale nie dłuższa niż 14 dni).</p> <p>W przypadku takiego pacjenta badania do kwalifikacji powinny zostać wykonane zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego;</p> <p>8) brak cech zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN);</p> <p>9) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy i uzyskania całkowitej remisji po leczeniu <i>blinatumomabem</i>) – nie dotyczy chorych, u których wystąpiła wznowa i nie jest u nich planowane wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p><b>1.2.6. inotuzumab ozogamycyny (2. lub kolejna linia leczenia)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;</li> <li>4) ekspresja antygenu CD22&gt; 1% na komórkach białaczkowych;</li> </ol>	<p>co odpowiada dawce całkowitej 1,5 mg/m<sup>2</sup> 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><b>2. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje</b></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>Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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);</li> <li>3) badania obrazowe pozaszpikowych ognisk choroby (jeżeli były stwierdzone w badaniu przy kwalifikacji).</li> </ol> <p><b>3.4. inotuzumabem ozogamycyny</b></p> <p>Badania wykonywane po każdym cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie cytologiczne szpiku;</li> <li>2) badania obrazowe pozaszpikowych lokalizacji nacieków białaczkowych, jeżeli przy kwalifikacji do leczenia <i>inotuzumabem ozogamycyny</i> stwierdzono pozaszpikowe nacieki i były one widoczne w badaniach obrazowych.</li> </ol> <p><b>3.5. blinatumomabem u pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową</b></p> <p>Badanie wykonane po cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) ocena mierzalnej choroby resztkowej w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10<sup>-4</sup>.</li> </ol>
--	---	---

5) w przypadku pacjenta:

a) z chromosomem Filadelfia:

- 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:

- brak całkowitej remisji po leczeniu indukującym remisję

lub

- wznowa hematologiczna choroby.

### **1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową:**

#### **1.3.1. blinatumomab - dorośli**

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- 4) brak obecności genu *BCR-ABL* lub chromosomu Filadelfia;
- 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;
- 6) stosowanie uprzednio co najmniej trzech schematów standardowego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (przez schemat rozumie się 1-szy, 2-gi cykl leczenia indukującego, 1-szy, 2-gi, 3-ci cykl leczenia konsolidującego oraz cykle

reindukujące według obowiązującego protokołu leczenia PALG);

- 7) całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność <5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 1000/\mu\text{l}$ , płytki krwi  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  i stężenie hemoglobiny  $\geq 9\text{ g/dl}$ );
- 8) obecność mierzalnej choroby resztkowej lub jej nawrót (definiowane jako MRD  $\geq 10^{-3}$ , tj. MRD  $\geq 0,1\%$  w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej  $10^{-4}$ );
- 9) brak uprzedniego przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;
- 10) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu;
- 11) brak przeciwwskazań do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w przypadku identyfikacji dawcy).

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

## **2. Określenie czasu leczenia w programie**

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

1) *ponatynibem* – należy dążyć do wykonania możliwie szybko przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, a leczenie *ponatynibem* należy zakończyć przed przeszczepieniem. W przypadku braku dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby.

2) *blinatumomabem* (w pierwszej całkowitej remisji) – można zastosować maksymalnie 4 cykle leczenia w schemacie sekwencyjnym ze standardową chemioterapią, tj.: 2 cykle *blinatumomabu*, następnie 3 cykle chemioterapii konsolidującej, następnie 1 cykl *blinatumomabu*, następnie 1 cykl chemioterapii konsolidującej, następnie 1 cykl *blinatumomabu*. Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Chemioterapię konsolidującą należy realizować według aktualnego protokołu PALG.

3) *blinatumomabem* od 2. lub kolejnej linii leczenia – można zastosować maksymalnie dwa cykle leczenia, a czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. W momencie kwalifikacji do leczenia *blinatumomabem*, o ile nie było to wykonane wcześniej, należy zlecić badania zmierzające do identyfikacji potencjalnego dawcy komórek krwiotwórczych (zgodnego w zakresie HLA rodzeństwa, dawcy niespokrewnionego lub dawcy haploidentycznego), w celu wykonania przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych po jednym lub dwóch cyklach leczenia *blinatumomabem* u chorego, który uzyskał:

a) całkowitą remisję definiowaną jako spełnienie wszystkich następujących warunków:

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

lub

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

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

a) jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych – można zastosować maksymalnie trzy cykle leczenia,

b) nie jest planowane przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych – można zastosować maksymalnie sześć cykli leczenia;

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

### 3. Kryteria wyłączenia z programu

1) progresja choroby w trakcie leczenia;

2) brak remisji:

a) w przypadku terapii *ponatynibem*: brak całkowitej remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania *ponatynibu* u chorego, u którego stwierdzono oporność na wcześniejsze leczenie *dazatynibem* lub nawrót hematologiczny,

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

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

lub

– obecność pozaszpikowych ognisk choroby,

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

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

lub

– obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną

lub

– obecność pozaszpikowych ognisk choroby,

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

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

3) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;

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

5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;

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

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

<p>W ramach części II. programu lekowego chorym na oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem:</p> <p>1) <i>tisagenlecleucelu</i> (pacjenci w wieku do 25 lat włącznie), albo</p> <p>2) <i>breksukabtagenu autoleucel</i> (pacjenci w wieku 26 lat i powyżej), <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p>	<p><b>1. Dawkowanie leku</b></p> <p>Schemat dawkowania <i>tisagenlecleucelu</i> oraz <i>breksukabtagenu autoleucel</i> zgodnie zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tych substancji czynnych.</p> <p>Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i>. Przed podaniem <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i> zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami</p>	<p><b>1. Badania</b></p> <p><b>1.1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>2) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> <li>3) ocena funkcji wątroby, tj.: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>4) ocena funkcji nerek, tj.: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> </ol> </li> </ol>
---	---	---

<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B;</li> <li>2) nawrót choroby lub oporność na wcześniejsze leczenie;</li> <li>3) przewidywany czas przeżycia pacjenta co najmniej 12 tygodni od momentu kwalifikacji do programu.</li> </ol> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii</b></p> <p><b>1.2.1. tisagenlecleucel</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek do 25 lat (włącznie);</li> <li>2) stan sprawności <math>\geq 50</math> według skali Karnofsky'ego (wiek <math>\geq 16</math> lat) lub Lansky'ego (wiek <math>&lt; 16</math> lat);</li> <li>3) spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) drugi lub kolejny nawrót;</li> <li>lub</li> <li>b) nawrót po przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych (allo-HSCT) i po co najmniej 4 miesiącach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem <i>tisagenlecleucelu</i>,</li> <li>lub</li> </ol> </li> </ol>	<p>aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tych produktów.</p> <p><i>Tisagenlecleucel</i> oraz <i>breksukabtagen autoleucel</i> muszą być podawane w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptację MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów. Terapię należy 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> lub <i>breksukabtagenem autoleucel</i>.</p> <p><b>2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego</b></p> <p>Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i>.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>b) oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> <li>5) ocena cytologiczna, cytometryczna wraz z potwierdzeniem obecności antygenu CD19 na blastach białaczkowych lub ocena molekularna aspiratu szpiku kostnego dokumentująca oporność lub nawrót choroby;</li> <li>6) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);</li> <li>7) badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub NMR);</li> <li>8) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>9) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy);</li> <li>10) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs – w przypadku dodatnich anti-HBc wykonać HBV DNA);</li> <li>11) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anti-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anti-HCV);</li> <li>12) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> <li>b) oznaczenie APTT,</li> <li>c) oznaczenie INR,</li> <li>d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</li> <li>e) oznaczenie stężenia D-dimerów;</li> </ol> </li> <li>13) oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG;</li> <li>14) elektrokardiografia (EKG);</li> <li>15) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA.</li> </ol> <p><b>1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem tisagenlecleucelu albo breksukabtagenu autoleucel:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> </ol>
---	---	--

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

lub

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

lub

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

4) prawidłowa funkcja nerek (klirens kreatyniny powyżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> albo stężenie kreatyniny w surowicy w normie według wieku i płci);

5) aktywność aminotransferazy alaninowej  $\leq 5$  razy powyżej górnej granicy normy dla wieku;

6) stężenie bilirubiny  $< 2,0$  mg/dl;

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

#### **1.2.2. breksukabtagenem autoleucel**

1) wiek 26 lat i powyżej;

2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;

3) obecność w szpiku kostnym  $> 5\%$  blastów białaczkowych CD19+;

2) białka ostrej fazy:

a) oznaczenie stężenia CRP,

b) oznaczenie stężenia ferrytyny;

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

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

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

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

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

1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;

2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:

a) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),

b) oznaczenie APTT,

c) oznaczenie INR,

d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,

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

a) oznaczenie stężenia CRP,

b) oznaczenie stężenia ferrytyny,

c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),

d) oznaczenie stężenia D-dimerów.

- 4) spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:
- a) pierwotna oporność na leczenie definiowana jako brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu pierwszej linii,
  - lub
  - b) pierwszy nawrót choroby w przypadku remisji trwającej  $\leq 12$  miesięcy;
  - lub
  - c) drugi lub kolejny nawrót choroby;
  - lub
  - d) nawrót po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i po co najmniej 100 dniach przerwy pomiędzy allo-HSCT a podaniem *breksukabtagenu autoleucel*,
  - lub
  - e) ostra białaczka limfoblastyczna z obecnym chromosomem Filadelfia, z nietolerancją lub z niepowodzeniem leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (TKI) albo przeciwwskazania do terapii TKI;
- 5) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

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

## 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T

- 1) codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS;
- 2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:
  - a) oznaczenie stężenia CRP,
  - b) oznaczenie stężenia ferrytyny,
  - c) oznaczenie stężenia fibrynogenu,
  - d) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
  - e) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),
  - f) oznaczenie APTT,
  - g) oznaczenie INR,
  - h) oznaczenie stężenia D-dimerów,(przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi);
- 3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz;
- 4) morfologia krwi obwodowej;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 6) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;
- 7) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;
- 8) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 9) oznaczenie stężenia elektrolitów.

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

### 3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu

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

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

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

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

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

### 3. Monitorowanie skuteczności leczenia:

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

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

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

- 1) ocena cytologiczna, cytometryczna lub molekularna aspiratu szpiku kostnego (w przypadku podania *tisagenlecleucelu* albo *breksukabtagenu autoleucel*) lub nacieku pozaszpikowego (jeśli dotyczy w przypadku podania *tisagenlecleucelu*);
- 2) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);
- 3) oznaczenie stężenia immunoglobuliny IgG (w celu ewentualnego leczenia substytucyjnego immunoglobulinami zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla odpowiedniego leku).

<p>lub</p> <p>b) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez ALL.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania <i>tisagenlecleucelu</i> albo <i>breksukabtagenu autoleucel</i>.</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>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><b>1. Monitorowanie programu – DOTYCZY KAŻDEJ Z CZĘŚCI PROGRAMU</b></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"> <li>a) całkowita remisja (CR),</li> <li>b) całkowita remisja z obecnością mierzalnej choroby resztkowej (CR MRD+),</li> <li>c) całkowita remisja z ujemną mierzalną chorobą resztkową (CR MRD-),</li> <li>d) nawrót choroby (Rel),</li> <li>e) przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS),</li> </ul>

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