Załącznik B.93.

**LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI ROZLANE Z DUŻYCH KOMÓREK B ORAZ** **INNE CHŁONIAKI   
B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C83, C85)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| 1. **Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10: C83, C85) piksantronem**    1. **Kryteria kwalifikacji**       * 1. potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak nieziarniczy z limfocytów B (ICD-10: C83, C85);         2. wiek ≥ 18 rok życia;         3. stan sprawności według ECOG 0-2;         4. udokumentowane niepowodzenie 2-giej lub 3-ciej linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w 3 lub 4 linii leczenia);         5. LVEF ≥ 45% - ocena metodą ECHO; niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego.   Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.   * 1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie piksantronem kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli z zastrzeżeniem pkt. 1.4. (poniżej).   * 1. **Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu**   Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:   * + - 1. nadwrażliwość na piksantron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;       2. bezwzględna liczba neutrofilów <1,0x109/l lub liczba płytek krwi <75x109/l; o ile nie wynika to z nacieczenia szpiku w przebiegu chłoniaka;       3. ciąża lub karmienie piersią;       4. całkowity poziom bilirubiny ≥1,5 x GGN, kreatyniny ≥1,5 x GGN, AspAT oraz ALAT ≥2 x GGN  (w przypadku zajęcia wątroby ≥5 x GGN).   1. **Kryteria wyłączenia z programu**      + 1. progresja choroby;        2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na piksantron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;        3. stan sprawności według WHO 3-4;        4. kardiotoksyczność 3. lub 4. stopnia wg NYHA lub utrzymujący się spadek LVEF ≥ 15% w stosunku do stanu wyjściowego nie ustępujące pomimo odroczenia leczenia o 28 dni;        5. utrzymująca się powyżej 28 dni, toksyczność spowodowana lekiem, 3. lub 4. stopnia (inna niż, nudności i wymioty) nie ustępująca pomimo odroczenia leczenia o 28 dni;        6. ciąża. | 1. **Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10: C83, C85) piksantronem**    1. **Dawkowanie**   Zalecana dawka piksantronu wynosi 50 mg/m2 pow. ciała w postaci infuzji dożylnej podawanej w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu – przez nie więcej niż 6 cykli.  Piksantron jest przeznaczony do podawania w powolnym wlewie dożylnym (trwającym co najmniej 60 minut) za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr, wyłącznie po uprzednim rozpuszczeniu w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i po dalszym rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań do ostatecznej objętości 250 ml.   * 1. **Modyfikacja dawki**   Dawkowanie piksantronu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leku lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników badań laboratoryjnych, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. | 1. **Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10: C83, C85) piksantronem**    1. **Badania przy kwalifikacji**       * 1. morfologia krwi z rozmazem;         2. stężenie bilirubiny całkowitej, AspAT, ALAT;         3. stężenie kreatyniny;         4. badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne) mające na celu udokumentowanie podpunktu 4 kryteriów kwalifikacji;         5. EKG;         6. ocena LVEF wykonana metodą ECHO.    2. **Monitorowanie leczenia**   Badania wykonywane:   * + - 1. przed każdym podaniem leku:   morfologia krwi z rozmazem,  stężenie kreatyniny,  stężenie bilirubiny;   * + - 1. co drugi cykl leczenia:   ECHO serca z oceną EF oraz EKG (przed podaniem leku w pierwszym dniu 28-dniowego cyklu);   * + - 1. w razie podejrzenia progresji choroby:   odpowiednie badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne). |
| 1. **Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) polatuzumabem wedotyny  w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem**    1. **Kryteria kwalifikacji**       1. oporny lub nawrotowy potwierdzony histologicznie chłoniak DLBCL;       2. wiek ≥ 18 rok życia;       3. stan sprawności według ECOG 0-2;       4. przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego;       5. stosowano co najmniej 1 linię leczenia.   Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni 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**   Maksymalny czas leczenia wynosi 6 cykli.   * 1. **Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu**   Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:   * + 1. nadwrażliwość na polatuzumab wedotyny lub bendamustynę lub rytuksymab lub białka mysie lub którekolwiek substancje pomocnicze preparatów;     2. ciąża lub karmienie piersią;     3. aktywna, ciężka infekcja;     4. stężenie bilirubiny przekraczające 1,5 razy wartość górnej granicy normy dla danego laboratorium;     5. neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia;     6. obecność przeciwwskazań do stosowania polatuzumabu wedotyny, bendamustyny i rytuksymabu, które wynikają z Charakterystyk Produktów Leczniczych.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**      1. progresja choroby w trakcie leczenia;      2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na polatuzumab wedotyny lub bendamustynę lub rytuksymab lub białka mysie lub którekolwiek substancje pomocnicze preparatów;      3. ciąża;      4. wystąpienie ciężkiego zakażenia;      5. rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML);      6. stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL polatuzumabu wedotyny, bendamustyny i rytuksymabu. | 1. **Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) polatuzumabem wedotyny  w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem**    1. **Dawkowanie**   Polatuzumab wedotyny w dawce 1,8 mg/kg mc. podawany jest w infuzji dożylnej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną  i rytuksymabem przez 6 cykli.  Polatuzumab wedotyny, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu.  W leczeniu skojarzonym z polatuzumabem wedotyny zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m2 pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi  375 mg/m2 pc. w 1. dniu każdego cyklu.  Zaleca się, aby nie przekraczać dawki polatuzumabu wedotyny powyżej 240 mg/cykl.   * 1. **Modyfikacja dawki**   Modyfikacja dawkowania zgodnie z zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych polatuzumabu wedotyny, bendamustyny i rytuksymabu. | 1. **Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) polatuzumabem wedotyny  w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem**    1. **Badania przy kwalifikacji**       1. morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;       2. ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi);       3. badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);       4. badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg  i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA;       5. badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał  anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA;       6. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.   W przypadku lokalizacji pozawęzłowej chłoniaka wykonanie innych badań oceniających zaawansowanie chłoniaka oprócz badań w/w - do decyzji lekarza prowadzącego (badania endoskopowe lub inne).   * 1. **Monitorowanie leczenia**   Badania przeprowadzane:   * + 1. przed każdym podaniem leku:        - * morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;          * ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi);          * elektrolity (stężenie sodu i potasu).     2. po 3. cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia lub  w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby:        - * odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR). |
| 1. **Leczenie chorych na chłoniaki z dużych komórek B** **aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem**    1. **Kryteria kwalifikacji**   Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.  Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.   * + - 1. potwierdzony histologicznie:          1. chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) albo chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) albo stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (TFL) – dotyczy leczenia aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem,   albo   * + - * 1. pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) – dotyczy leczenia wyłącznie aksykabtagenem cyloleucelu;       1. wiek ≥ 18 rok życia;       2. stan sprawności według ECOG 0-1; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;       3. udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego;       4. wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało  anty-CD20 i antracykliny;       5. oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT);       6. czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;       7. czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca  w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;       8. możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji  w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.   Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.   * 1. **Określenie czasu leczenia w programie**   U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T  (tj. jedno podanie aksykabtagenu cyloleucelu albo jedno podanie tisagenlecleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.   * 1. **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. ciąża lub karmienie piersią;     3. aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe;     4. aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc;     5. aktywna hemoliza;     6. aktywna koagulopatia;     7. zakrzepowe zapalenie żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy;     8. zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez chłoniaka lub przez inne choroby obejmujące OUN;     9. zakażenie HIV;     10. aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C;     11. aktywna choroba autoimmunologiczna;     12. pierwotny niedobór odporności;     13. obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków, jak:         1. cyklofosfamid i fludarabina – w przypadku leczenia aksykabtagenem cyloleucelu,         2. cyklofosfamid i fludarabina albo bendamustyna –  w przypadku leczenia tisagenlecleucelem     14. wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19).   1. **Kryteria wyłączenia z programu**      1. wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu | 1. **Leczenie chorych na chłoniaki z dużych komórek B** **aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem**    1. **Dawkowanie**   Schemat dawkowania aksykabtagenu cyloleucelu oraz tisagenlecleucelu zgodnie zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych dla tych substancji czynnych.  Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie  z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu. Przed podaniem aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych dla tych produktów.  Aksykabtagen cyloleucelu lub tisagenlecleucel 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 aksykabtagenem cyloleucelu lub tisagenlecleucelem.   * 1. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego**   Postępowanie zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu. | 1. **Leczenie chorych na chłoniaki z dużych komórek B** **aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem**    1. **Badania**   **3.1.1. Badania przy kwalifikacji**   * + 1. badanie fizykalne i ocena objawów ze strony centralnego układu nerwowego;     2. morfologia krwi z rozmazem;     3. ocena funkcji wątroby (AlAT, AspAT, stężenie bilirubiny w surowicy);     4. ocena funkcji nerek (stężenie kreatyniny w surowicy  i klirens kreatyniny);     5. ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);     6. badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub NMR);     7. badania radiologiczne potwierdzające wznowę lub oporność choroby, z zastosowaniem CT lub NMR lub PET-CT;     8. EKG oraz ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA;     9. test ciążowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę);     10. test na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy);     11. oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anty-HBc, anty-HBs – w przypadku dodatnich anty-HBc wykonać HBV DNA);     12. oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anty-HCV).   **3.1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu**   * + 1. morfologia krwi obwodowej;     2. białka ostrej fazy (CRP, ferrytyna);     3. oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (PT, aPTT, INR, fibrynogen);     4. ocena funkcji nerek (jak wyżej);     5. ocena funkcji wątroby (jak wyżej).   **3.1.3. Badania w dniu następnym po podaniu aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu**   * + 1. morfologia krwi obwodowej;     2. oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (PT, aPTT, INR, D-dimer, fibrynogen);     3. dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS): CRP, ferrytyna, LDH.   1. **Monitorowanie leczenia**   **3.2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa 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: CRP, ferrytyna, fibrynogen, LDH, PT, aPTT, INR oraz D-dimer (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 i badania biochemiczne (AST, ALT, bilirubina, mocznik, kreatynina, elektrolity) - co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych  2 tygodni od podania aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.   **3.2.2. Monitorowanie skuteczności leczenia**   * + 1. co 3 miesiące:   - monitorowanie z zastosowaniem CT lub NMR lub PET-CT przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T. |
|  |  | 1. **Monitorowanie programu**    1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;    2. uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) 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. |