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.
 |