Załącznik B.12.

**LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85)**

|  |
| --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| 1. **LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA GRUDKOWEGO (ICD-10: C82)**
 |
| W ramach części I. programu lekowego w niżej wskazanych liniach leczenia chorym na chłoniaka grudkowego udostępnia się terapie:* + - 1. w I linii leczenia – *obinutuzmabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną)*;
			2. w II i kolejnych liniach leczenia – *obinutuzmabem w skojarzeniu z bendamustyną*

zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.1. **Kryteria kwalifikacji**

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.* 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**
		+ 1. potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego;
			2. wiek 18 lat i powyżej;
			3. stan sprawności według ECOG 0-2;
			4. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;
			5. nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
			6. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego;
			7. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
			8. brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
			9. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
			10. zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.
	2. **Kryteria kwalifikacji do I linii leczenia**
		+ 1. zaawansowany chłoniak grudkowy w stadium II *bulky*, III, IV wg Ann Arbor;
			2. brak wcześniejszego leczenia chłoniaka grudkowego.
	3. **Kryteria kwalifikacji do II i kolejnych linii leczenia**
		+ 1. stosowana uprzednio co najmniej jedną linię leczenia chłoniaka grudkowego;
			2. brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab.

Oba kryteria (1 i 2) muszą być spełnione łącznie.1. **Określenie czasu leczenia w programie**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:* + - 1. obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w I linii leczenia – maksymalny czas leczenia indukującego wynosi 6-8 cykli (w zależności od zastosowanej chemioterapii), a maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata;
			2. obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną w II lub kolejnych liniach leczenia – maksymalny czas leczenia indukującego wynosi 6 cykli, a maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata.
1. **Kryteria wyłączenia z programu**
	* + 1. progresja choroby w trakcie leczenia, oceniana po podaniu co najmniej 2 cykli leczenia;
			2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku lub na białka mysie (reakcje związane z wlewem 4. stopnia wg CTCAE oraz powtórne wystąpienie reakcji związanych z wlewem stopnia 3.);
			3. ciąża lub karmienie piersią;
			4. pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
			5. rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML);
			6. rezygnacja pacjenta.
 | 1. **Dawkowanie leków**
	1. **obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią** *(***CHOP, CVP lub bendamustyną) w I linii leczenia**
		1. Leczenie indukujące – obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną)

Obinutuzumab w cyklu 1.: w dawce 1000 mg podawany w skojarzeniu z chemioterapią w 1. dniu (dopuszcza się rozdzielenie dawki na 100 mg w 1. dniu i na 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia.Obinutuzumab w cyklach 2-6 lub 2-8 *(liczba cykli oraz ich długość zależna od zastosowanego schematu chemioterapii zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego):* w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia. Chemioterapia:* + - 1. CHOP – zgodne ze standardowym dawkowaniem dla tego schematu

albo* + - 1. CVP – zgodne ze standardowym dawkowaniem dla tego schematu

albo* + - 1. Bendamustyna – w dawce 90 mg/m2 pc. podawana dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia

Leczenie indukujące obejmuje nie więcej niż 6-8 cykli w przypadku połączenia z chemioterapią CHOP lub CVP i nie więcej niż 6 cykli w przypadku połączenia z bendamustyną.* + 1. Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w monoterapii

Obinutuzumab:w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego.* 1. **obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w II lub kolejnych liniach leczenia**
		1. Leczenie indukujące – obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną

Obinutuzumab w cyklu 1.: w dawce 1000 mg w podawany w 1. dniu (dopuszcza się rozdzielenie dawki na 100 mg w 1. dniu i na 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.Obinutuzumab w cyklach 2-6: w dawce 1000 mg w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Bendamustyna w cyklach 1-6: w dawce 90 mg/m2 pc. podawana dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia.* + 1. Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w monoterapii

Obinutuzumab: w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego.1. **Modyfikacja dawkowania leków**

Modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.  | 1. **Badania przy kwalifikacji**
	* + 1. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
			2. ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi);
			3. aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
			4. badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);
			5. badanie histologiczne węzła chłonnego lub tkanki pozawęzłowej, w tym ocena obecności antygenu CD20 – w przypadku kwalifikacji do I linii leczenia;
			6. 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;
			7. 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;
			8. 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**
	* + 1. badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku
				1. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),
				2. ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi),
				3. elektrolity (stężenie sodu i potasu);
			2. badania przeprowadzane po zakończeniu leczenia indukującego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby (nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia):
				1. badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR).
 |
| 1. **LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI ZŁOŚLIWE (ICD-10: C83, C85)**
 |
| W ramach części II. programu lekowego chorym na chłoniaka złośliwego (ICD-10: C83, C85) udostępnia się terapię piksantronem w III lub IV linii leczenia, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.1. **Kryteria kwalifikacji**
	* + 1. potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak nieziarniczy z limfocytów B (ICD-10: C83, C85);
			2. wiek 18 lat i powyżej;
			3. stan sprawności według ECOG 0-2;
			4. udokumentowane niepowodzenie w II lub III linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w III lub IV linii leczenia);
			5. LVEF ≥ 45%;
			6. bezwzględna liczba neutrofili ≥1,0x109/l; liczba płytek krwi ≥75x109/l (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z nacieczenia szpiku w przebiegu chłoniaka);
			7. całkowite stężenie bilirubiny <1,5 x GGN, kreatyniny <1,5 x GGN, AST oraz ALT <2 x GGN (w przypadku zajęcia wątroby <5 x GGN);
			8. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;
			9. nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
			10. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego, w tym niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego;
			11. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
			12. brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
			13. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
			14. zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.1. **Określenie czasu leczenia w programie**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż leczenie piksantronem kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli.1. **Kryteria wyłączenia z programu**
	* + 1. progresja choroby;
			2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na piksantron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
			3. stan sprawności według ECOG 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 lub karmienie piersią;
			7. pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
			8. rezygnacja pacjenta.
 | 1. **Dawkowanie leku**

Zalecana dawka piksantronu wynosi 50 mg/m2 pc. 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 dawkowania leku**

Modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego. | 1. **Badania przy kwalifikacji**
	* + 1. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
			2. ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi);
			3. badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne);
			4. EKG;
			5. ocena LVEF wykonana metodą ECHO;
			6. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).
2. **Monitorowanie leczenia**
	* + 1. badania wykonywane przed każdym podaniem leku:
				1. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),
				2. stężenie kreatyniny i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
			2. badania wykonywane co drugi cykl leczenia:
				1. ECHO serca z oceną LVEF oraz EKG (przed podaniem leku w pierwszym dniu 28-dniowego cyklu);
			3. w razie podejrzenia progresji choroby – odpowiednie badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne).
 |
| 1. **LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI Z DUŻYCH KOMÓREK B**
 |
| **III.A. Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) – terapia z zastosowaniem polatuzumabu wedotyny** |
| W ramach części III.A. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) udostępnia się terapię polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.* 1. **Kryteria kwalifikacji**
		+ 1. potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);
			2. wiek 18 lat i powyżej;
			3. stan sprawności według ECOG 0-2;
			4. nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;
			5. zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia;
			6. przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego;
			7. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego, w tym nieobecność neuropatii obwodowej ≥ 2 stopnia;
			8. brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
			9. nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
			10. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;
			11. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii, w tym stężenie bilirubiny ≤ 1,5 razy GGN (górna granica normy dla danego laboratorium);
			12. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
			13. zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.

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**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż leczenie polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli.1. **Kryteria wyłączenia z programu**
	* + 1. progresja choroby w trakcie leczenia;
			2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
			3. stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;
			4. rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML);
			5. pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
			6. ciąża lub karmienie piersią;
			7. rezygnacja pacjenta.
 | 1. **Dawkowanie leków**

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. Zaleca się, aby nie przekraczać dawki polatuzumabu wedotyny powyżej 240 mg/cykl.Bendamustyna – zalecana dawka wynosi 90 mg/m2 pc. /dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu.Rytuksymab – zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m2 pc. w 1. dniu każdego cyklu. 1. **Modyfikacja dawkowania leków**

Modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.  | 1. **Badania przy kwalifikacji**
	* + 1. morfologia krwi z rozmazem (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**
	* + 1. badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku:
				1. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),
				2. ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi),
				3. elektrolity (stężenie sodu i potasu);
			2. badania wykonywane po 3. cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia lub w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby:
				1. odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).
 |
| **III.B. Leczenie chorych na chłoniaki z dużych komórek B – Terapia CAR-T** |
| W ramach części III.B. programu lekowego chorym na chłoniaki z dużych komórek B(DLBCL) udostępnia się terapie CAR-T z zastosowaniem:* + - 1. aksykabtagenu cyloleucelu

albo* + - 1. tisagenlecleucelu

zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.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 lat i powyżej;
			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 krwiotwórczych komórek macierzystych (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. **Dawkowanie leków**

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. **Badania**
	1. **Badania przy kwalifikacji**
		* 1. badanie fizykalne i ocena objawów ze strony centralnego układu nerwowego;
			2. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
			3. ocena funkcji wątroby (AST, ALT, 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).
	2. **Badania bezpośrednio przed podaniem aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu**
		* 1. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
			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. **Badania w dniu następnym po podaniu aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu**
		* 1. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
			2. oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi (PT, aPTT, INR, D-dimer, fibrynogen);
			3. dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS): CRP, ferrytyna, LDH.
2. **Monitorowanie leczenia**
	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.
	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 – DOTYCZY KAŻDEJ Z CZĘŚCI 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 NFZ.
 |