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. |