Załącznik B.12.FM.

**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 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 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 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.), uniemożliwiających kontynuację leczenia;
			3. ciąża lub karmienie piersią;
			4. wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
			5. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
			6. rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML);
			7. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.
 | 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 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**

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. | 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 wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia 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).

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji. |
| 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 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 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 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, uniemożliwiających kontynuację leczenia;
			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. wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
			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.
 | 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**

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną 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. badania wykonywane w razie podejrzenia progresji choroby – odpowiednie badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne).

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji. |
| 1. **LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI Z DUŻYCH KOMÓREK B**
 |
| **III.A. Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL)** |
| W ramach części III.A. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) udostępnia się terapie: * + - 1. *polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem,*
			2. *tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem,*

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.) dla poszczególnych terapii.* 1. **Ogólne 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. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
			7. brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
			8. nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
			9. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;
			10. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
			11. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
			12. zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.
	2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**
		1. ***polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem***
			1. przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego;
			2. nieobecność neuropatii obwodowej ≥ 2 stopnia;
			3. stężenie bilirubiny ≤ 1,5 razy GGN (górna granica normy dla danego laboratorium).
		2. ***tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem***
			1. niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego.
	3. 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), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w tej części programu.
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. *polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem* – leczenie kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli;
			2. *tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem* – maksymalny czas leczenia tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem wynosi 12 cykli, natomiast przez kolejne cykle tafasytamab jest podawany w monoterapii do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
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, uniemożliwiających kontynuację leczenia;
			3. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
			4. rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) – w przypadku terapii *polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem*
			5. wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
			6. ciąża lub karmienie piersią;
			7. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.
 | 1. **Dawkowanie:**
	1. ***polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem***

Każdy cykl trwa 21 dni.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. ***tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem***

Każdy cykl trwa 28 dni.* + 1. Cykle 1-12:

Tafasytamab w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. podawany w infuzji dożylnej:w cyklu 1. – w dniach 1., 4., 8., 15., i 22.,w cyklu 2. i 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu,od cyklu 4. do cyklu 12. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu.Lenalidomid – zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu – od cyklu 1. do cyklu 12.U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.* + 1. Od 13 cyklu:

Tafasytamab od 13. cyklu podawany jest w monoterapii w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. w infuzji dożylnej – w dniach 1. i 15. każdego cyklu.1. **Modyfikacja dawkowania leków**

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.  | 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 na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy) – w przypadku terapii *tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem*;
			7. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
			8. EKG i ECHO/MUGA – w przypadku terapii *tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem*.

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. ***polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem***
		* 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).
	2. ***tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem***
		* 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. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
			2. badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia – po 3. cyklach leczenia, po 6 miesiącach i po 12 miesiącach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby:
				1. odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia, z wyjątkiem oceny po 3 cyklu leczenia, podczas której można zastosować TK, nawet jeśli przy kwalifikacji do programu wykonano badanie PET-TK. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji – dotyczy każdej z terapii w tej części programu. |
| **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.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji. |
| 1. **Leczenie chorych na chłoniaka z komórek płaszcza (MCL) (ICD-10: C85.7)**
 |
| W ramach części IV. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza (MCL) udostępnia się terapię ibrutynibem w monoterapii, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.1. **Kryteria kwalifikacji**
	* + 1. potwierdzone rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszcza;
			2. wiek 18 lat i powyżej;
			3. stan sprawności według ECOG 0-2;
			4. nawrót albo progresja lub oporność na wcześniejsze leczenie;
			5. zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia;
			6. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
			7. nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
			8. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;
			9. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
			10. brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
			11. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
			12. zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni ibrutynibem w monoterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych), 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.1. **Kryteria wyłączenia z programu**
	* + 1. progresja choroby w trakcie leczenia;
			2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;
			3. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
			4. wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
			5. ciąża lub karmienie piersią;
			6. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.
 | 1. **Dawkowanie**

Zalecana dawka ibrutynibu wynosi 560 mg podawana doustnie 1 raz na dobę.1. **Modyfikacja dawkowania**

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.  | 1. **Badania przy kwalifikacji**
	* + 1. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
			2. ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT, bilirubina całkowita);
			3. aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
			4. stężenie albumin i czas protrombinowy;
			5. badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR) – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza;
			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).

Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.1. **Monitorowanie leczenia**
	* + 1. badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, a następnie co najmniej co 3 miesiące:
				1. morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
			2. badania wykonywane co 3 miesiące:
				1. AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej;
			3. zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania:
				1. stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek,
				2. EKG w celu wykrycia migotania przedsionków;
			4. badania wykonywane w trakcie 4. oraz 7. miesiąca leczenia, a następnie w przypadku podejrzenia progresji/nawrotu:
				1. TK lub PET-TK lub NMR – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji. |
|  |  | 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 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 dla indywidualnego pacjenta, spośród:
				1. całkowita odpowiedź (CR),
				2. częściowa odpowiedź (PR),
				3. choroba stabilna (SD),
				4. brak odpowiedzi (NR),
				5. progresja choroby (PD),
				6. przeżycie bez progresji choroby (PFS),
				7. przeżycie całkowite (OS);
			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.
 |