

Analiza Problemu Decyzyjnego

Lunsumio (mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów
z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym,
którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 kwietnia 2026 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Opis problemu zdrowotnego.....	16
2.1 Chłoniak grudkowy (ICD-10 C82)	16
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	16
2.3 Obraz kliniczny.....	17
2.4 Rozpoznanie	17
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	20
2.6 Epidemiologia	22
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	24
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	29
2.9 Leczenie	29
2.9.1 Wytyczne kliniczne	31
2.9.2 Finansowanie leczenia.....	37
2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	38
3 Wybór populacji docelowej.....	40
4 Liczebność populacji docelowej	42
5 Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.	45
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	46
5.1.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	57
6 Rekomendacji agencji HTA	59
6.1 Rekomendacje AOTMiT	59
6.2 Rekomendacje zagraniczne	60
7 Dobór komparatorów.....	64
8 Dobór punktów końcowych	65
9 Zakres analiz.....	68
9.1 Analiza kliniczna.....	68
9.2 Analiza ekonomiczna	69

9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	70
10	Załączniki.....	73
10.1	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych 73	
10.2	Opis komparatora – mosunetuzumab i.v.	74
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	84
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL.....	86
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	113
10.5	Wnioskowany program lekowy	136
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	162
	Spis Tabel.....	163
	Piśmiennictwo	165

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (z ang. <i>allogeneic Hematopoietic Cell Transplant</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BNL	<i>British National Lymphoma</i>
FNAB	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (z ang. <i>Fine-Needle Aspirate Biopsy</i>)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
auto-HSCT	Autologiczna transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych (z ang. <i>autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAR-T	Limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (z ang. <i>Chimeric Antigen Receptor</i>)
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHOP	Cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	Białaczka limfocytowa (z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)
CVP	Cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
DALY	Wskaźnik łącznej utraty zdrowia (z ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DGHO	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>
DOCR	Czas trwania odpowiedzi całkowitej (z ang. <i>Duration of Complete Response</i>).
DOR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	Czas przeżycia wolny od zdarzeń (z ang. <i>Event-Free Survival</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EZH2	Inhibitory metylotransferazy EZH2 (z ang. <i>Enhancer of Zeste Homolog 2</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)

FL	Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy, z ang. <i>Follicular Lymphoma</i>)
FLIPI	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (z ang. <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>).
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GELF	<i>Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus upośledzenia odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICD-11	
iNHL	Indolentne NHL (z ang. <i>indolent NHL</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów</i>
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>)
LPL	Chłoniak Limfoplazmocytozy (z ang. <i>Lymphoplasmacytic Lymphoma</i>)
MCL	Chłoniak z komórek płaszczki (z ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance Omaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniak nie-Hodgkina (z ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)

PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PROs	Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	<i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i>
R	Rytuksymab
R-CHOP	Rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
R-CVP	Rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMZL	Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (z ang. <i>Splenic B-cell Marginal Zone Lymphoma</i>)
TK	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i>)
TTNT	Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (z ang. <i>Time To Next Treatment</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
YLL	Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (z ang. <i>Years of Life Lost</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania mosunetuzumabu (produkt leczniczy Lunsunio) w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe, w ramach programu lekowego. Lunsumio ma status leku sierocznego, stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej.

Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy (FL, z ang. *follicular lymphoma*), zwany także guzkowym, jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B znajdujących się w ośrodkach rozmnażania grudek chłonnych.

Podobnie jak w przypadku innych powolnie rosnących chłoniaków nie-Hodgkina (NHL), objawy ogólne w FL pojawiają się rzadko, zazwyczaj dopiero w trakcie progresji choroby lub przy jej znacznym zaawansowaniu. Najczęściej występuje uogólniona, bezobjawowa limfadenopatia, powiększenie śledziony oraz zajęcie szpiku kostnego i krwi obwodowej. Nacieki chłoniaka w szpiku kostnym obserwuje się u 60-70% chorych. W diagnostyce przydatne są badania laboratoryjne, w tym morfologia krwi obwodo-

wej z rozmazem, umożliwiającą wykrycie leukocytozy, niedokrwistości i małopłytkowości z wyparcia. Ostateczne rozpoznanie FL opiera się jednak na badaniu histopatologicznym węzła chłonnego lub rzadziej zmiany pozawęzłowej, uzupełnionym o badania immunohistochemiczne.

Każde rozpoznanie histopatologiczne FL powinno być uzupełnione oceną stopnia zaawansowania choroby według zmodyfikowanej skali Lugano/Ann Arbor oraz uwzględnieniem czynników rokowniczych wchodzących w skład Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dla FL (FLIPI, z ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*).

Mimo iż FL jest zaliczany do chorób rzadkich to jest drugim pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina w Europie. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów wynika, że w 2023 r. w Polsce rozpoznano 675 nowych przypadków FL (surowy współczynnik zachorowalności 1,79/100 000 osób), przy czym kobiety chorowały 1,54 razy częściej niż mężczyźni. W tym samym roku z powodu FL zmarło 136 osób (surowy współczynnik umieralności 0,36/100 000 osób).

Niezaspokojone potrzeby pacjentów

Przebieg kliniczny chłoniaka grudkowego jest zróżnicowany, jednak pacjenci z opornym lub nawrotowym FL po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia stanowią grupę o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Zazwyczaj byli oni wcześniej leczeni schematami obejmującymi przeciwciała anty-CD20 i chemioterapię, a niektórzy także terapią krzyżową. Zarówno czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), jak i całkowity czas przeżycia (OS)

skracają się z każdą kolejną linią leczenia i nawrotem choroby. W tej grupie większość zgonów wynika z postępu choroby lub powikłań terapii. U pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia, mediana PFS wynosi od około 1 do 1,1 roku w przypadku terapii trzeciego rzutu, a spada do 0,5 roku u chorych leczonych w szóstej linii. Odpowiadające temu mediany OS wynoszą 4,8–8,8 roku oraz 1,9 roku (Alperovich 2016; Rivas-Delgado 2019; Batlevi 2020). Z badań rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonych w ośmiu amerykańskich ośrodkach akademickich wynika, że u pacjentów z opornym/nawrotowym FL po ≥ 2 wcześniejszych terapiach systemowych (w tym przeciwiała anty-CD20 i lek alkilujący, przy czym 94% miało dokładnie dwie wcześniejsze linie) mediana PFS wynosiła około 1,4 roku (Casulo 2022). Nie dziwi więc, że pacjenci i klinicyści wyraźnie oczekują terapii, które nie tylko minimalizują skutki uboczne, ale przede wszystkim wydłużają czas przeżycia, szczególnie w grupach, gdzie stwierdza się niekorzystane czynniki prognostyczne jak np. POD24 lub choroba masywna.

W oparciu o wyniki preferencji chorych na FL będącego częścią projektu badawczego *Lymphoma Epidemiology of Outcomes (LEO) Cohort Study* należy wnioskować, że pacjenci oczekują także, aby lekarze traktowali ich w sposób całościowy, uwzględniając nie tylko aspekty fizyczne choroby, ale także kwestie psychiczne i emocjonalne, przy czym bardzo istotne jest uwzględnienie ich indywidualnych priorytetów, możliwości pracy i utrzymania aktywności fizycznej. Znaczącym problemem dla chorych jest wysiłek i koszty związane z leczeniem, w tym częste wizyty szpitalne, podróże do ośrodków oraz czas podawania terapii. Pacjenci wskazują, że nadmierne obciążenie logistyczne i finansowe obniża ich jakość życia. Istotne jest więc planowa-

nie leczenia w sposób ograniczający te trudności, przy zachowaniu skuteczności terapii (Tsang 2024). Formy podskórne (SC) leków onkologicznych mogą oferować mniej czasochłonną i bardziej wygodną alternatywę w porównaniu z podawaniem dożylnym (IV), co dodatkowo zmniejsza obciążenie leczeniem.

Produkt leczniczy Lunsumio w postaci roztworu do wstrzykiwań w podaniu podskórnym to terapia, która odpowiada na kluczowe niezaspokojone potrzeby chorych na FL, zapewniając jednocześnie wysoką skuteczność kliniczną i wygodę stosowania:

- W badaniu GO29781 wykazano, że właściwości farmakokinetyczne tej formy podania mosunetuzumabu są nie gorsze (*non-inferiority*) w porównaniu z podaniem dożylnym. Zastosowanie Lunsumio w postaci roztworu do wstrzykiwań w podaniu podskórnym pozwala na osiągnięcie wysokich i długotrwałych wskaźników odpowiedzi: odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) wyniósł 58,5% (95% CI: 47,9; 68,6%), odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) 74,5% (95% CI: 64,4; 82,9%), a mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi wyniosła 20,8 miesiąca (95% CI: 18,8; niewyliczalne). Wyniki odnotowywane w podgrupach wysokiego ryzyka (np. POD24, choroba masywna) były spójne z uzyskanymi w populacji ogólnej badania. Profil bezpieczeństwa leku był korzystny i zgodny z wcześniejszymi obserwacjami. Najczęściej odnotowywane działania niepożądane wszystkich stopni obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie oraz zespół uwalniania cytokin (CRS), jednak ogólnie częstość i nasilenie CRS były niskie –

zdarzenia miały zwykle łagodny charakter, występowały głównie podczas pierwszego cyklu i ustępowały całkowicie w ciągu mediany 2 dni. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów bezpieczeństwa.

- Podskórna postać Lunsumio znacząco skraca czas podania z kilku godzin (dla wlewu dożylnego) do około jednej minuty, co ogranicza obciążenie pacjentów związane z wizytami w szpitalu. Co więcej, terapia jest ograniczona czasowo – trwa około 6-12 miesięcy w zależności od odpowiedzi na leczenie – i może być rozpoczynana w warunkach ambulatoryjnych, dając pacjentom wyraźnie określony horyzont leczenia i możliwość okresu wolnego od terapii.

Oceniana interwencja

Mosunetuzumab (MOS) jest bispecyficznym, angażującym komórki T przeciwciałem anty-CD20/CD3 skierowanym przeciwko komórkom B wykazującym ekspresję CD20. Jest agonistą warunkowym; ukierunkowaną śmierć komórek B obserwuje się tylko przy jednoczesnym wiązaniu się z komórkami CD20 na komórkach B i CD3 na komórkach T. Zaangażowanie obu ramion mosunetuzumabu skutkuje utworzeniem synapsy immunologicznej pomiędzy docelową komórką B i cytotoksyczną komórką T, prowadząc do aktywacji komórek T. Następujące po tym ukierunkowane uwalnianie perforyny i granzyarów z aktywowanych komórek T przez synapsę immunologiczną indukuje lisę komórek B, prowadząc do śmierci komórki.

Produkt leczniczy Lunsumio ma status leku sierocego. Lek ten został dopuszczony do stosowa-

nia na terenie Unii Europejskiej 3 czerwca 2022 r., a rejestracja ta dotyczyły produktu leczniczego Lunsumio w postaci infuzji dożylniej. W dniu 18 września 2025 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął pozytywną opinię, zalecającą zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Lunsumio. CHMP zatwierdził nową drogę podania – podskórną – wraz z nową postacią farmaceutyczną, roztworem do wstrzykiwań, oraz dwoma nowymi mocami (5 mg i 45 mg). Wskazanie dla produktu Lunsumio pozostaje następujące: Lunsumio w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie układowe. 17 listopada 2025 r. Komisja Europejska zatwierdziła rejestrację podskórnej formy podania produktu leczniczego Lunsumio.

Zgodnie z wytycznymi NCCN mosunetuzumab podawany podskórnie (s.c.) lub dożylnie (i.v.) stanowi terapię preferowaną w 3. i kolejnych liniach leczenia FL 1-3A.

Dobór populacji docelowej

W chwili obecnej finansowaniem ze środków publicznych objęty jest produkt leczniczy Lunsumio w monoterapii podawany w postaci infuzji dożylniej. Wnioskowana populacja docelowa dla produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych jest tożsama do aktualnie obowiązującej w ramach programu lekowego. Wnioskowany program obejmuje pacjentów spełniających następujące kryteria ogólne kwalifikacji:

- potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego;

- wiek 18 lat i powyżej;
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiające w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;

ORAZ po spełnieniu łącznie obu poniższych kryteriów szczegółowych:

- stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia chłoniaka grudkowego, w tym przeciwciało anty-CD20 i lek alkilujący.

Wnioskowane kryteria włączenia do programu lekowego zawierają się więc w kryteriach reje-

stracyjnych dla leku Lunsumio i stanowią ich doprecyzowanie.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (NCCN, ESMO, DGHO) kluczowe miejsce w leczeniu trzeciej i kolejnych linii FL zajmują przeciwciała bispecyficzne, a zwłaszcza mosunetuzumab oraz terapie komórkowe CAR-T. Alternatywą pozostają schematy immunochemioterapii oraz terapie celowane.

Wnioskowana populacja docelowa dla produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych jest tożsama do aktualnie obowiązującej w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (załącznik B.12.FM.) dla produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci infuzji dożylnych. Z uwagi na powyższe jako adekwatny komparator należy wskazać mosunetuzumab w monoterapii podawany w postaci infuzji dożylnych.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i

ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego; wiek 18 lat i powyżej; stan sprawności według ECOG 0-1; zastosowanie uprzednio co najmniej 2 linii leczenia chłoniaka grudkowego, w tym zastosowanie uprzednio przeciwciała anty-CD20 i leku alkilującego;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** mosunetuzumab (MOS SC) w monoterapii podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** mosunetuzumab (MOS IV) w monoterapii podawany w postaci infuzji dożylniej;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - farmakokinetyka
 - skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), jakość życia
 - bezpieczeństwo

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe / uaktualnione wyniki lub wyniki dla poszukiwanej interwencji dla badań pełnotekstowych.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym od-

zwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w

danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Lunsumio podawanym w postaci wstrzyknięć podskórnych jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Lunsumio podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na chłoniaka grudkowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia chłoniaka grudkowego. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod le-

czenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjmując co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania mosunetuzumabu (produkt leczniczy Lunsumio) w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe, w ramach programu lekowego. Lunsumio ma status leku sierocego, stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej (EMA 2021).

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Chłoniak grudkowy (ICD-10 C82)

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy, FL, z ang. *follicular lymphoma*) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Jest drugim, po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, z ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL, z ang. *non-Hodgkin lymphoma*) rozpoznawanym w Europie (PTOK 2020). Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 FL oznaczany jest kodem C82 (ICD-10 2019), a według klasyfikacji ICD-11 chłoniak grudkowy jest oznaczany kodem 2A80 (ICD-11 2025).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Chłoniak grudkowy wywodzi się z klonalnych komórek B pochodzących z ośrodków rozmnażania w grudkach chłonnych. U około 80-90% pacjentów z FL obserwuje się charakterystyczną zmianę genetyczną – nabytą translokację t(14;18)(q32;q21). W jej wyniku fragment chromosomu zawierający gen BCL2 (18q21.3) zostaje przeniesiony do regionu genu kodującego łańcuch ciężki immunoglobulin (IgH — 14q32.33). Taka rearanżacja prowadzi do niekontrolowanej aktywacji BCL2 i nadmiernej produkcji białka BCL2 o działaniu antyapoptotycznym. Jednakże sama obecność translokacji t(14;18) nie wydaje się wystarczająca do rozwoju FL, gdyż stwierdzana jest także u zdrowych osób (PTOK 2020).

Inne geny o podwyższonej ekspresji, które uważa się za istotne w FL są związane z p21, p16 i zatrzymaniem cyklu komórkowego w fazie G1. U chorych na FL stwierdza się również zwiększoną obecność białek

regulatorowych (p120, p16, CKD10, p21), czynników transkrypcyjnych (Id2, PAX5) oraz ekspresję genów związanych z interakcjami międzykomórkowymi (TNF, IL4RA oraz IL2RG]. Z kolei geny związane z adhezją, takie jak białko związane z mieloidami (MRP)14 i MRP8, są w FL obniżone (*Kaseb 2026*).

2.3 Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym FL najczęściej obserwuje się uogólnione, bezobjawowe powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatię) oraz powiększenie śledziony, przy czym zajęte węzły mogą okresowo samostnie się powiększać i zmniejszać. Często dochodzi do zajęcia szpiku kostnego (u około 60-70% pacjentów), natomiast obecność komórek chłoniaka we krwi obwodowej jest rzadka i stwierdzana głównie w badaniu mikroskopowym rozmazu krwi. Nacieki pozawęzłowe występują znacznie rzadziej i mogą lokalizować się m.in. w przewodzie pokarmowym, skórze, tkankach miękkich, sutkach oraz przydatkach oka. Postać zlokalizowaną choroby (I-II stopień) rozpoznaje się u mniej niż 25% chorych. Objawy ogólne pojawiają się rzadko — zwykle w fazie progresji lub znacznego zaawansowania FL, a także podczas transformacji w DLBCL (*PTOK 2020, Warzocha 2025*). Obejmują one nocne poty, gorączkę czy utratę masy ciała (*Kaseb 2026*).

2.4 Rozpoznanie

Rozpoznanie FL powinno obejmować dokładny wywiad, badanie przedmiotowe, morfologię z rozmazem i rutynowe badania biochemiczne oraz obrazowanie (*Kaseb 2026*).

Ze względu na częste zajęcie szpiku kostnego w przebiegu FL, w diagnostyce duże znaczenie mają badania laboratoryjne. W szczególności przydatna jest morfologia krwi z rozmazem, która może ujawnić leukocytozę, niedokrwistość lub małopłytkowość wynikającą z wyparcia przez komórki chłoniaka. Trzeba jednak pamiętać, że niedokrwistość współistniejąca z FL nie zawsze jest jednoznacznym dowodem zajęcia szpiku. Ocenia się także parametry biochemiczne określające funkcję wątroby i nerek, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), poziom β 2-mikroglobuliny, wykonuje się proteinogram i immunoelektroforezę, odczyn Coombsa oraz badania wirusologiczne w kierunku HBV, HCV i HIV (*PTOK 2020*).

Badania obrazowe mające zastosowanie w rozpoznawaniu FL obejmują:

- tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej $\pm$ szyi (dla oceny rozległości miejscowych zmian), a także jamy brzusznej i miednicy;

- rezonans magnetyczny (MRI), szczególnie w różnicowaniu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym;
- badania endoskopowe, wykonywane w razie podejrzenia zajęcia przewodu pokarmowego lub układu oddechowego;
- pozytonową tomografię emisyjną (PET), która u pacjentów ze zlokalizowanym FL pozwala na wykluczenie innych ognisk chłoniaka lub wykrycie transformacji, choć nie zastępuje badania histopatologicznego (PTOK 2020).

Ostateczne rozpoznanie FL wymaga badania histopatologicznego węzła chłonnego (rzadziej zmiany pozawęzłowej), uzupełnionego badaniami immunohistochemicznymi (PTOK 2020). Sama biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (FNAB, z ang. *fine-needle aspirate biopsy*) nie wystarcza do postawienia diagnozy (PTOK 2020a). Typowo stwierdza się grudkowy naciek centrocytów z obszarami rozlanego nacieku, w którym obecna jest niewielka liczba centroblastów (AOTMiT 5/2022). W zależności od liczby centroblastów ocenianych w dużym polu widzenia wyróżnia się trzy podtypy FL: G1, G2 i G3 (warianty A i B). W rozpoznaniu należy również podać, jaki procent nacieku ma charakter grudkowy (PTOK 2020). Sposób klasyfikacji patomorfologicznej chłoniaka grudkowego opisano w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja patomorfologiczna chłoniaka grudkowego (PTOK 2020).

Klasyfikacja patomorfologiczna FL	
Stopień	Definicja
G1-G2 (niski)	0–15 centroblastów w dużym polu widzenia
G1	0–5 centroblastów w dużym polu widzenia
G2	6–15 centroblastów w dużym polu widzenia
G3 (wysoki)	> 15 centroblastów w dużym polu widzenia
G3A	z obecnością centrocytów
G3B	lity naciek z centroblastów
Rodzaj nacieku	Odsetek nacieku grudkowego
grudkowy	> 75%
grudkowy i rozlany	25–75%
grudkowy ogniskowo	< 25%
rozlany	0%*

* Naciek musi zawierać centrocyty, a komórki chłoniakowe muszą mieć immunofenotyp charakterystyczny dla chłoniaka grudkowego lub t(14;18). Jeśli rozlany naciek zawiera > 15 centroblastów w dużym polu widzenia, to należy rozpoznać chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z obecnością chłoniaka grudkowego w stopniu G1–2, G3A lub G3B.

W diagnostyce różnicowej FL należy uwzględnić inne NHL z małych limfocytów B, w szczególności przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, z ang. *chronic lymphocytic leukemia*), chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, z ang. *mantle cell lymphoma*), śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, z ang. *splenic B-cell marginal zone lymphoma*) i chłoniaka limfoplazmocytozowego (LPL, z ang. *lymphoplasmacytic lymphoma*). W bardzo rzadkich przypadkach u chorych na FL obserwuje się naciek szpiku odpowiadający DLBCL, co zmienia podejście do leczenia. Nieco częściej obserwuje się sytuację odwrotną, czyli naciek szpiku kostnego przez komórki FL, a w pozaszpikowej lokalizacji — obecność DLBCL (PTOK 2020).

Rozpoznanie histopatologiczne FL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (FLIPI, z ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod terapii, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność (PTOK 2020). Zmodyfikowana w Lugano klasyfikacja z Ann Arbor została przedstawiona w tabelach poniżej, natomiast indeksy rokownicze FLIPI i FLIPI2 w rozdziale 2.5.

Tabela 2. Kryteria oceny zajęcia narządów/tkanek przez chłoniaka według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (PTOK 2020a).

Narząd/ tkanka	Ocena kliniczna	Wychwył FDG	Badanie obrazowe	Zajęcie wskazujące na chłoniaka
Węzły chłonne	Wyczuwalne	Chłoniak awidny	PET-TK	Zwiększony wychwył FDG
	Wyczuwalne	Chłoniak nieawidny	TK	Powiększenie węzłów chłonnych niewyjaśnione inną przyczyną
Śledziona	Wyczuwalna, powiększona	Chłoniak awidny	PET-TK	Rozlany wychwył FDG, pojedyncza zmiana, zmiany prosówkowate, guzki
		Chłoniak nieawidny	TK	> 13 cm długości pionowej, naciek, guzki
Wątroba	Wyczuwalna, powiększona	Chłoniak awidny	PET-TK	Rozlany wychwył FDG, guzki
		Chłoniak nieawidny	TK	
OUN	Objawy podmiotowe i przedmiotowe		TK	Zmiana/y naciekowe w mózgowiu
			MRI	Naciek opon mózgowo-rdzeniowych, zmiany naciekowe w mózgowiu
			CSF	Cytologia, badanie immunofenotypowe
Inne: skóra, płuca, przewód pokarmowy, kości, szpik kostny	Objawy zależne od lokalizacji		PET-CT*, biopsja	Naciek chłoniakowy

Lunsumio (mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

* Badanie PET-CT wystarcza do oceny zajęcia szpiku kostnego, może również z dużym prawdopodobieństwem uwidocznić zajęcie innych tkanek/narządów pozalimfatycznych; jeśli to konieczne, można rozważyć wykonanie biopsji tkanki/narządu;
CSF— płyn mózgowo-rdzeniowy (z ang. *cerebrospinal fluid*); **FDG** — fluorodeoksyglukoza (z ang. *fluorodeoxyglucose*); **MRI** — rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*); **OUN** — ośrodkowy układ nerwowy; **PET** — pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. *positron emission tomography*); **TK**— tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*).

Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (PTOK 2020a).

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
Ograniczony		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
II masywny*	Stopień II, jak wyżej, ze zmianą masywną	Nie dotyczy
Zaawansowany		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

Uwagi: Zaawansowanie choroby jest oceniane w PET–CT w przypadku chłoniaków awidnych i w CT w przypadku chłoniaków nieawidnych. Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę limfatyczną.

* Stopień II ze zmianą masywną (*bulky*) uważa się za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną zależnie od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych;

PET— pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. *positron emission tomography*); **TK**— tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg kliniczny choroby jest heterogeny (PTOK 2020). U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia (AOTMiT 5/2022).

Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2. Wskaźnik FLIP został opracowany na podstawie analiz retrospektywnych, których punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*), natomiast wskaźnik FLIPI2 został oparty na wynikach badań prospektywnych, w których większość chorych leczono rytuksymabem lub zgodnie ze schematami zawierającymi rytuksymab i których punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) (PTOK 2020). Parametry składające się na FLIPI i FLIPI2 oraz prawdopodobieństwa PFS i OS w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Indeks rokowniczy FLIPI (PTOK 2020).

Czynniki ryzyka	Ryzyko	Liczba czynników	5-letnie OS [%]	10-letnie OS [%]
• wiek > 60 lat	niskie	0–1	91	71
• stadium III–IV wg Ann Arbor				
• Hb < 12 g/dl	pośrednie	2	78	51
• liczba zajętych miejsc węzłowych > 4				
• LDH > GGN	wysokie	≥3	53	36

GGN – górna granica normy; Hb – hemoglobina; LDH – dehydrogenaza mleczanowa (z ang. *lactate dehydrogenase*).

Tabela 5. Indeks rokowniczy FLIPI2 (PTOK 2020).

Czynniki ryzyka	Ryzyko	Liczba czynników	3-letnie PFS [%]	3-letnie OS [%]
• wiek > 60 lat	niskie	0–1	91	99
• zajęcie szpiku kostnego				
• Hb < 12 g/dl	pośrednie	2	69	96
• węzły chłonne > 6 cm				
• β2-mikroglobulina > GGN	wysokie	≥3	51	84

GGN – górna granica normy; Hb – hemoglobina.

Grupą chorych o szczególnie złym rokowaniu są pacjenci po ≥2 wcześniejszych liniach leczenia. Zwykle pacjenci ci otrzymywali już schematy zawierające przeciwciało anti-CD20 i chemioimmunoterapię, a nawet immunoterapię krzyżową, a PFS i OS skracają się z każdym kolejnym nawrotem i linią terapii. W tej grupie chorych większość zgonów jest wynikiem progresji choroby lub powikłań związanych z terapią. U pacjentów, którzy otrzymali ≥2 wcześniejsze linie leczenia, mediana PFS wynosi około 1,0-1,1 roku w przypadku terapii trzeciego rzutu i spada do około 0,5 roku u chorych leczonych w szóstej linii. Odpowiadają temu mediany OS wynoszące odpowiednio 4,8-8,8 roku i 1,9 roku (Alperovich 2016, Rivas-De-Igardo 2019, Batlevi 2020). Analiza rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzona w ośmiu ośrodkach akademickich w USA, obejmująca chorych na nawrotowego/opornego FL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach systemowych (obejmujących przeciwciało anti-CD20 i lek alkilujący, przy czym 94% chorych miało dokładnie dwie wcześniejsze linie), wykazała, że mediana PFS w tej populacji wynosiła około 1,4 roku (Casulo 2022). W innym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wykazano, że mediany przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w kolejno ≥1, ≥2, ≥3 i ≥4 liniach leczenia wynosiły odpowiednio 33,1; 19,3; 15,5 oraz 13,0 miesiąca, a mediany przeżycia całkowitego (OS) wynosiły odpowiednio 79,6; 47,5; 32,8 oraz 26,1 miesiąca. Pacjenci, u których doszło do progresji w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia 1 linii, a także ci, którzy rozpoczęli leczenie 3 linii w ciągu 36 miesięcy i jak chorzy z chorobą podwójnie oporną (*double-refractory*) mieli krótsze OS od momentu diagnozy (Chihara 2025). Progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od początkowej immunochemioterapii (POD24, z ang. *progression of disease within 24 months*) jest uważana za niekorzystny czynnik prognostyczny u chorych na FL. W badaniu prowadzonym na terenie USA wśród 220 chorych na FL leczonych w 8 ośrodkach akade-

mickich wykazano, że pacjenci z POD24 charakteryzowali się pogorszonymi wynikami leczenia i skróconym czasem przeżycia. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po POD24 wyniósł 64% (95% CI: 56; 70), a odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie 39% (95% CI: 32; 46). Mediana EFS po leczeniu w grupie POD24 wyniosła 9,8 miesiąca (95% CI: 7,3; 12,1), a pięcioletnie OS wynosiło 71% (95% CI: 65; 78) (Day 2025). Podobnie, w badaniu przeprowadzonym wśród duńskich chorych na FL wykazano, że 10 letnie OS u chorych z POD24 wynosiło 66%, a w kohorcie pacjentów bez POD24 86% (Enmark 2024). **Również stopień obciążenia chorobą w momencie nawrotu ma kluczowe znaczenie dla dalszego jej przebiegu i wpływa na dobór leczenia** (Caridà 2025). Obciążenie chorobą można ocenić bezpośrednio za pomocą systemu klasyfikacji Ann Arbor lub pośrednio, stosując wskaźniki zastępcze, takie jak obciążenie nowotworem, obecność masywnej choroby (*bulky disease*) czy zajęcie szpiku kostnego (Luminari 2012). Zwłaszcza pacjenci z masywną chorobą zwykle wymagają bardziej intensywnych terapii w celu szybkiego uzyskania kontroli nad chorobą, podczas gdy osoby z niewielką masą guza mogą być kandydatami do mniej intensywnych opcji (Caridà 2025). Oszacowane 5 letnie OS u pacjentów w stadium III–IV wg Ann Arbor wynosi 67%, podczas gdy dla stadium I–II 83,2% (Solal-Céligny 2004).

Dodatkowo FL może również ulec histologicznej transformacji do NHL o wysokim stopniu złośliwości, z częstością około 2-3% pacjentów z FL rocznie, który jest klinicznie bardziej agresywny i ma gorsze wyniki leczenia (Lossos 2011, Link 2013).

2.6 Epidemiologia

FL jest zaliczany do chorób rzadkich (ORPHA:545), a pomimo to jest najczęstszym chłoniakiem o powolnym przebiegu diagnozowanym w Stanach Zjednoczonych oraz w Europie Zachodniej (22%) (NCCN 3.2026, Kanas 2022). Na tych obszarach rocznie zapadalność wynosi 2,2-3,2/100 000 osób/rok (AOTMiT 5/2022). Oszacowana zapadalność na FL w 2023 r. wynosi odpowiednio dla Stanów Zjednoczonych i Europy Zachodniej 13 172 osób i 13 480 osób. Z kolei 10-letnia zachorowalność oszacowana na 2023 r. wynosi 105 386 osób i 98 880 osób dla Stanów Zjednoczonych i Europy Zachodniej. Szacuje się, że w okresie 2020-2025 liczba zachorowań na ten nowotwór wzrośnie o 11% dla Stanów Zjednoczonych i o 7% dla Europy Zachodniej (Kanas 2022). Mediana wieku zachorowania wynosi 60-65 lat (DGHO 2025).

Polsce FL jest rozpoznawany rzadziej i stanowi 15%-20% wszystkich przypadków chłoniaków nie-Hodgkina (PTOK 2020). Zgodnie z danymi raportowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2023 r. w Polsce na FL zachorowało 675 osób, przy czym szacuje się, że kobiety chorują 1,42 razy częściej od

mężczyzn. W tym samym roku z powodu FL zmarło w Polsce 136 osób (KRN 2025). Szczegółowe dane dotyczące zachorowań i zgonów z powodu FL w Polsce w 2023 r. w podziale na płeć prezentuje tabela poniżej.

Tabela 6. Liczba zachorowań i zgonów związanych z rozpoznaniem ICD-10 C82 w Polsce w 2023 r. (KRN 2025).

Liczba zachorowań/zgonów	ogółem	kobiety	mężczyźni
Liczba zachorowań	675	396	279
Liczba zgonów	136	66	70

Tabela poniżej przedstawia wartości współczynników zachorowalności i umieralności dla kodu ICD-10 C82 w Polsce w 2023 roku.

Tabela 7. Współczynniki zachorowalności i umieralności dla rozpoznania ICD-10 C82 w Polsce w 2023 r. (KRN 2025).

Współczynniki / 100 000 osób		ASW	ASE	surowy
Współczynnik zachorowalności	kobiety	1,06	1,86	2,03
	mężczyźni	0,96	1,57	1,53
	ogółem	1,02	1,74	1,79
Współczynnik umieralności	kobiety	0,12	0,30	0,34
	mężczyźni	0,19	0,48	0,38
	ogółem	0,15	0,37	0,36

Objaśnienia:

Standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności/ umieralności – określa, ile zachorowań/ zgonów wystąpiłoby w badanej populacji, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard. Prezentowane dane odnoszą się do dwóch populacji standardowych: standardowej populacji świata (ASW – *Age Standardized World*) i standardowej populacji Europy (ASE – *European Standard Population 2013*);

Współczynnik surowy – liczba zdarzeń (zachorowań lub zgonów) przeliczona na 100 tys. osób w badanej populacji.

W poprzednich latach w Polsce odnotowywano wzrost liczby zachorowań oraz względnie stałą liczbę zgonów z powodu FL. Należy jednak zauważyć, że dotychczas obserwowane trendy zachorowalności i umieralności zostały zaburzone przez pandemię COVID-19. Wprowadzone ogólnokrajowo obostrzenia pandemiczne (m.in. wstrzymanie realizacji programów wczesnego wykrywania nowotworów czy obawy pacjentów przed kontaktem z placówkami ochrony zdrowia) spowodowały odsunięcie diagnozy w czasie, a także zmniejszenie liczby zgłoszeń do bazy Krajowego Rejestru Nowotworów (Wojciechowska 2022).

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów, dla których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem ICD-10 C82 w 2022 r. wyniosła odpowiednio 6 509 (AOTMiT 137/2023). W tabeli poniżej zebrano dane dla tych rozpoznań za lata 2014-2022.

Tabela 8. Liczba indywidualnych numerów PESEL, dla których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C82 (wraz z podkodami) (AOTMiT 137/2023).

Rozpoznanie wg ICD-10	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
C82	6 251	6 431	6 265	6 278	6 231	6 457	6 124	6 298	6 509

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Koszty bezpośrednie

W badaniach podkreśla się znaczące obciążenie kosztowe związane z FL w porównaniu z innymi rodzajami chłoniaków. W francuskim retrospektywnym badaniu kohortowym, w którym oceniano obciążenie ekonomiczne związane z chłoniakami porównując pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (HL, n = 57), chłoniakiem grudkowym (FL, n = 64) i chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, n = 103) wykazano, że w fazie aktywnego leczenia średnie dodatkowe koszty były drugie pod względem wielkości u chorych na FL (wynosząc w tej grupie 44 539 € i odpowiednio 32 832 € i 46 708 € dla HL i DLBCL). Największy wpływ na wynik miały hospitalizacje, które zwiększały koszty o 3 115 €/ miesięcznie na pacjenta z FL, a drugim co do wielkości czynnikiem kosztotwórczym były koszty leków stosowanych ambulatoryjnie, wynoszące 365 € miesięcznie na pacjenta z FL. (Mounié 2020).

Zarówno obciążenie kliniczne, jak i ekonomiczne związane z chłoniakiem grudkowym rośnie wraz z kolejnymi liniami leczenia. Szacunkowe koszty leczenia chorych na FL z USA w przeliczeniu na miesiąc kształtowały się na poziomie 2 463-12 972 \$ w 1 linii leczenia, 2 455-12 658 \$ w 2. linii, 8 616-14 352 \$ w 3 linii oraz 7 146–25 759 \$ w ≥4 linii (Shah 2023). Podobnie, w badaniu przeprowadzonym we Włoszech wśród chorych na FL, którzy otrzymywali co najmniej trzy linie leczenia (2434 osób, w tym 1318 osób w 3 linii, 494 w 4 linii i 622 w ≥5 linii) średnie całkowite roczne wydatki wynosiły 14 508 € w roku poprzedzającym włączenie do badania i wzrosły do 21 081 € po roku obserwacji (średnio 22 230 € na pacjenta rocznie w całym okresie obserwacji), przy czym największy udział w kosztach miały hospitalizacje i wydatki na leki (Ferreri 2023).

W latach 2010-2013 zaobserwowano wzrost liczby pacjentów leczonych z powodu schorzeń hematologicznych w Polsce. Do najczęstszych rozpoznań hematologicznych, dla których udzielano świadczeń na-

leżały: chłoniak grudkowy, chłoniaki nieziarnicze rozlane, szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych, białaczka szpikowa oraz nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze. Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego w tym okresie była względnie stała, w 2013 r. wyniosła 5 995 osób (*Drapała 2015*).

Tabela 9. Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym w latach 2010-2013 w Polsce (*Drapała 2015*).

Rok	2010	2011	2012	2013
Liczba leczonych pacjentów	6 203	5 948	6 017	5 995

Wydatki NFZ związane z leczeniem chorób hematologicznych (dla 5 wybranych, należących do najczęstszych schorzeń hematologicznych, wymienionych powyżej) wzrosły z 500 mln zł w 2010 r. do niemal 606 mln zł w 2013 r. Największa część wydatków dotyczyła pacjentów z białaczką szpikową. Wartość nakładów NFZ na procedury z zakresu hematologii onkologicznej u osób z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym wzrosła w analizowanym okresie z 23 752 293 zł w 2010 r. do 27 392 089 w 2013 r. (*Drapała 2015*).

Tabela 10. Wartość nakładów NFZ na procedury z zakresu hematologii onkologicznej u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym w latach 2010-2013 w Polsce (*Drapała 2015*).

Rok	2010	2011	2012	2013
Wartość nakładów NFZ na procedury z zakresu onkologii hematologicznej [zł]	23 752 293	20 623 027	22 691 465	27 392 089

Koszty pośrednie

Według wyników badania GBD 2019, realizowanego przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim w Seattle (USA), całkowite obciążenie chorobami związanymi z chłoniakami nieziarniczymi w Polsce w 2019 roku wyniosło 138,90 DALY na 100 000 mieszkańców (95% CI: 117,4; 163,3). Wskaźnik utraconych lat życia (YLL) osiągnął w tym samym okresie wartość 132,10 na 100 000 osób (95% CI: 110,9; 156,1). Szczegółowe dane w podziale na płeć przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Obciążenie chorobowe związane z zachorowaniem na chłoniaki nieziarnicze (ICD-10 C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) w Polsce w 2019 roku (AOTMiT 5/2022).

Wskaźnik	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem
DALY / 100 000 osób	113,50 (95% CI: 90,5; 140,2)	165,90 (95% CI: 133,4; 208,0)	138,90 (95% CI: 117,4; 163,3)
YLL / 100 000 osób	107,80 (95% CI: 85,2; 134,1)	157,90 (95% CI: 126,7; 200,8)	132,10 (95% CI: 110,9; 156,1)

DALY – wskaźnik łącznej utraty zdrowia (z ang. *Disability Adjusted Life-Years*); **YLL** – utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (z ang. *Years of Life Lost*).

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na chłoniaka grudekowego stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Chłoniak grudekowy jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu chłoniaka grudekowego w 2025 roku wydano 3 078 zaświadczenia o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 46 082. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w Polsce wzrosła w latach 2019-2025 (z wyjątkiem roku 2021) (ZUS 2025). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C82 (ZUS 2025).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2025	46 082	3 078
2024	37 160	2 392
2023	36 204	2 181
2022	30 362	1 848
2021	29 944	1 554
2020	32 773	1 644
2019	23 933	1 260

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2025 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C82 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 128 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 60 osób. Szczegółowe

dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem C82 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 C82 (ZUS 2025).

rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	Kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2025	128	61	67	-	60	20	40	-
2024	110	58	52	-	60	27	33	-
2023	110	52	55	3	54	24	30	-
2022	101	43	58	-	34	19	14	1
2021	92	52	40	-	49	24	25	-
2020	98	50	48	-	31	17	14	-
2019	75	37	38	-	34	18	16	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2025 ogółem wydano 61 pierwszorazowych i 123 ponowne orzeczenia rentowe. Warto zauważyć, że wartość ta jest wyższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10 C82 (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2025	61	29	32	-	123	59	62	2
2024	55	31	24	-	102	60	41	1
2023	49	25	24	-	130	82	48	-
2022	34	18	16	0	120	61	59	-

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2021	58	38	20	-	120	68	51	1
2020	54	34	20	-	134	64	70	-
2019	46	1*	3*	1*	113	65	47	1
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2025	4	2	2	-	22	11	11	-
2024	6	4	2	-	13	8	4	1
2023	4	2	2	-	11	9	2	-
2022	1	-	1	-	13	7	6	-
2021	6	3	3	-	10	4	6	-
2020	4	3	1	-	11	5	6	-
2019	7	21*	4*	-*	21	14	6	1
całkowita niezdolność do pracy								
2025	41	20	21	-	64	29	33	2
2024	41	24	17	-	52	32	20	-
2023	41	22	19	-	60	35	25	-
2022	29	16	13	-	54	29	25	-
2021	40	29	11	-	69	38	30	1
2020	43	27	16	-	71	33	38	-
2019	28	1*	7*	-*	50	27	23	-
częściowa niezdolność do pracy								
2025	16	7	9	-	37	19	18	-
2024	8	3	5	-	37	20	17	-
2023	4	1	3	-	59	38	21	-
2022	4	2	2	-	53	25	28	-
2021	12	6	6	-	41	26	15	-
2020	7	4	3	-	52	26	26	-
2019	11	-*	1*	5*	42	24	18	-

* dane sprawozdane przez ZUS, zaobserwowano rozbieżność pomiędzy przedstawionymi danymi a obliczeniami własnymi.

Chorzy z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania C82 przyznano 2 mężczyznom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C82 (ZUS 2025).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2025	2	2	-	-
2024	1	1	-	-
2023	2	2	-	-
2022	2	2	-	-
2021	2	-	2	-
2020	8	3	5	-
2019	4	3	1	-

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

W odniesieniu do chorych na FL w badaniach wykazano, że jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) w domenach dotyczących funkcjonowania fizycznego, zawodowego i społecznego pogarsza się wraz ze wzrostem liczby linii terapii, a wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L były niższe u pacjentów będących w trakcie aktywnego leczenia w porównaniu z okresem remisji (*Shah 2023*). Na podstawie wyników programu *Adelphi FL Disease Specific Programme™* będącego przekrojową ankietą dla lekarzy i ich pacjentów w Europie (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania) oraz w Stanach Zjednoczonych oceniono, że średnie wyniki chorych na FL w zakresie globalnego stanu zdrowia/ jakości życia (GHS/QoL), nudności/wymiotów, bólu, duszności, utraty apetytu oraz biegunki były istotnie statystycznie gorsze ($p<0,05$) w porównaniu z wartościami referencyjnymi dla chłoniaków nieziarniczych (NHL). Rozpatrując w kontekście wpływu na jakość życia zastosowania kolejnych linii leczenia zauważono, że średnia GHS/QoL pogorszyła się z 1 linii leczenia (56,5 [SD: 22,21]) do 3. linii i więcej (50,4 [SD: 20,11]). Również funkcjonowanie fizyczne i zawodowe oraz wyniki dotyczące zmęczenia, bólu, duszności i biegunki znacząco pogarszały się w kolejnych liniach leczenia ($p<0,05$) (*Johnson 2024*).

2.9 Leczenie

Decyzja, czy u chorego na FL można zastosować strategię uważnej obserwacji (*watch and wait*), powszechnie używaną w indolentnych NHL (iNHL, z ang. *indolent NHL*) czy też wymaga on włączenia leczenia, zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka, stopnia klinicznego zaawansowania według klasyfikacji z Lugano, a w stadiach zaawansowanych — od kryteriów opracowanych przez GELF (*Group*

d'Étude des Lymphomes Folliculaires) lub BNL (*British National Lymphoma*), podsumowanych w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego według GELF i BNL z późniejszymi modyfikacjami (PTOK 2020).

GELF	BNL
• masa węzłowa lub pozawęzłowa ≥ 7 cm • zajęcie ≥ 3 miejsc węzłowych i każde ≥ 3 cm • splenomegalia > 16 cm w badaniu CT • naciekanie/ucisk na narządy • wysięk opłucnowy lub do jamy otrzewnej • objawy ogólne • cytopenia (Hb < 10 g/dl, WBC $< 1,0$ G/l, PLT < 5 G/l) • aktywność LDH $>$ normy • stężenie b2-mikroglobuliny ≥ 3 g/d	• objawy ogólne lub świąd skóry • szybka uogólniona progresja chłoniaka • naciek w szpiku (Hb ≤ 10 g/dl, WBC < 3 G/l, PLT < 100 G/l) • naciek narządów zagrażający życiu • naciek nerek lub wątroby • zmiany w kościach

CT — tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*); Hb — hemoglobina; WBC — liczba krwinek białych (z ang. *white blood cells*); PLT — liczba płytek krwi (z ang. *platelets*); LDH — dehydrogenaza mleczanowa (z ang. *lactate dehydrogenase*).

U chorych bezobjawowych z małą masą guza generalnie stosuje się strategię obserwacji bez leczenia (PTOK 2020, Warzocha 2025). Obecność co najmniej jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii (PTOK 2020).

Jako terapia pierwszej linii zalecana jest immunochemioterapia oparta na przeciwciele anty-CD20 (rytuksymab lub obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną (choć nie jest zarejestrowana w tym wskazaniu) lub schematem CVP/CHOP (szczególnie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, z bardziej agresywnym przebiegiem). U pacjentów, u których chemioterapia jest przeciwwskazana (np. z powodu wieku lub chorób towarzyszących), można rozważyć: monoterapię rytuksymabem (szczególnie przy wolnym przebiegu i niewielkiej masie guza), obniżone dawki cytostatyków (np. bendamustyny) lub skrócone schematy immunochemioterapii z pełnym leczeniem rytuksymabem, terapię skojarzoną leku alkilującego (chlorambucyl, cyklofosfamid) z rytuksymabem lub obinutuzumabem oraz udział w badaniach klinicznych. W przypadku dużych zmian guza lub objawów miejscowych można dodatkowo zastosować paliatywną radioterapię (4–30 Gy). Po uzyskaniu co najmniej częściowej remisji zaleca się leczenie podtrzymujące przeciwciałem anty-CD20: rytuksymabem lub obinutuzumabem (Warzocha 2025).

Wskazania do leczenia nawrotowego FL są takie same jak w terapii pierwszej linii. Nie zaleca się ponownego stosowania rytuksymabu, a jeśli wznova nastąpiła w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia tym lekiem preferuje się schematy z obinutuzumabem. Jeżeli nawrót występuje po upływie ponad 24 miesięcy od zakończenia pierwszej linii, można ponownie zastosować ten sam lub alternatywny schemat immunochemioterapii (Warzocha 2025).

W przypadku leczenia po wcześniejszych nawrotach lub oporności należy zmienić protokół immunochemioterapii albo wdrożyć leczenie ukierunkowane molekularnie, np. lenalidomid z przeciwciałem anti-CD20, przeciwciała bispecyficzne (mosunetuzumab, epkorytamab, odronextamab), terapię CAR-T (ak-sykabtagen cyloleucel, lizokabtagen maraleucel, tisagenlecleucel), tazemetostat czy udział w badaniach klinicznych. W razie nawrotu ograniczonego do określonej lokalizacji lub w celu łagodzenia objawów miejscowych można rozważyć radioterapię (Warzocha 2025).

Pacjentom, którzy osiągnęli całkowitą (CR) lub częściową remisję (PR) po drugiej lub kolejnych liniach leczenia zaleca się terapię podtrzymującą, konsolidację auto-HCT lub ewentualnie allo-HCT. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem lub obinutuzumabem prowadzi się co 12 tygodni przez 2 lata. Nie stosuje się jednak podtrzymania rytuksymabem u pacjentów, u których progresja FL wystąpiła podczas takiej terapii po 1. linii lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia. Konsolidacja remisji przy użyciu auto-HCT jest zalecana u młodszych chorych bez poważnych chorób współistniejących, zwłaszcza w przypadku wczesnego nawrotu po immunochemioterapii pierwszej linii (<2 lata). Należy jednak pamiętać, że wcześniejsze stosowanie analogów puryn może utrudnić mobilizację komórek macierzystych, co trzeba uwzględnić przy planowaniu kolejnych linii leczenia (Warzocha 2025).

Allo-HCT, będąca jedyną metodą z potencjałem wyleczenia, ale obarczoną znaczną toksycznością i ryzykiem zgonu, może być rozważana u wybranych pacjentów – młodszych, bez chorób współistniejących, z opornością na inne terapie, w tym także przy wczesnych nawrotach lub po niepowodzeniu auto-HCT. Preferuje się kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (Warzocha 2025).

2.9.1 Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 5 dokumentów prezentujących aktualne wytyczne praktyki klinicznej, opracowane w latach 2024-2026 przez wiodące towarzystwa medyczne krajowe i międzynarodowe i opublikowane w języku angielskim dotyczące postępowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym FL 1-3A:

- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z marca 2026 r. (NCCN 3.2026);
- *Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea* (GELTAMO) ze stycznia 2026 r. (GELTAMO 2026);
- *European Society For Medical Oncology* (ESMO) z sierpnia 2025 r. (ESMO 2025) i lutego 2026 r. (ESMO 2026);

- *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) z lipca 2025 r. (DGHO 2025).*

Data ostatniego wyszukiwania: 28.04.2026 r.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opcje terapeutyczne stosowane u pacjentów z nawrotowym lub opornym FL (stopień 1-3A) stanowią w ≥ 3 linii leczenia:

- przeciwciała bispecyficzne:
 - mosunetuzumab (*ESMO 2025, ESMO 2026, DGHO 2025, GELTAMO 2026, NCCN 3.2026* – opcja preferowana),
 - epkorytamab (*ESMO 2025, ESMO 2026, DGHO 2025, GELTAMO 2026, NCCN 3.2026* – opcja preferowana),
 - odronextamab (*DGHO 2025*),
- terapie CAR-T:
 - lizokabtagen maraleucel (*ESMO 2025, ESMO 2026, DGHO 2025, NCCN 3.2026* – opcja preferowana),
 - aksykabtagen cyloleucel (*ESMO 2025, ESMO 2026, GELTAMO 2026, NCCN 3.2026* – opcja preferowana),
 - tisagenlecleucel (*ESMO 2025, ESMO 2026, DGHO 2025, GELTAMO 2026, NCCN 3.2026* – opcja preferowana),
- tazemetostat (*ESMO 2025, ESMO 2026, NCCN 3.2026* – niezależnie od statusu mutacji *EZH2*),
- zanabrutynib + obinutuzumab (*ESMO 2025, DGHO 2025, NCCN 3.2026*),
- lonkastuksymab tezyryny + rytuksymab (*NCCN 3.2026*),
- tafasytamab + rytuksymab + lenalidomid (*ESMO 2025, ESMO 2026* – jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej lenalidomidu, *DGHO 2025, GELTAMO 2026* – u pacjentów nieleczonych wcześniej lenalidomidem, *NCCN 3.2026* – jeśli nie były stosowane w drugiej linii leczenia, po zastosowaniu ≥ 1 linii leczenia systemowego w tym przeciwciała anty-CD20),
- rytuksymab + lenalidomid (*ESMO 2025, ESMO 2026* – jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej lenalidomidu, *DGHO 2025, GELTAMO 2026* – u pacjentów nieleczonych wcześniej lenalidomidem),
- rytuksymab + lenalidomid + epkorytamab (*NCCN 3.2026* – jeśli nie były stosowane w drugiej linii leczenia);

- rytuksymab w monoterapii (*ESMO 2025, ESMO 2026, NCCN 3.2026* – jeśli nie były stosowane w drugiej linii leczenia),
- idelalizyb (*DGHO 2025* – od trzeciego lub późniejszego nawrotu),
- bendamustyna + obinutuzumab lub rytuksymab (*NCCN 3.2026* – jeśli nie były stosowane w drugiej linii leczenia, niezalecane w przypadku leczenia wcześniejszą bendamustyną),
- CHOP lub CVP (*NCCN 3.2026* – jeśli nie były stosowane w drugiej linii leczenia, niezalecane w przypadku leczenia wcześniejszą bendamustyną),
- lenalidomid + obinutuzumab (*NCCN 3.2026* – jeśli nie były stosowane w drugiej linii leczenia),
- lenalidomid w monoterapii (*NCCN 3.2026* – jeśli nie były stosowane w drugiej linii leczenia, jeśli pacjent nie jest kandydatem do terapii przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20),
- obinutuzumab w monoterapii (*NCCN 3.2026* – jeśli nie były stosowane w drugiej linii leczenia),
- allo-SCT (*ESMO 2025, ESMO 2026* – u wybranych młodszych pacjentów, u których doszło do nawrotu po terapii CAR-T lub przeciwciałami bispecyficznymi, bądź gdy obie te opcje są niedostępne; *GELTAMO 2026* – u młodych pacjentów w dobrym stanie sprawności i bez istotnych chorób współistniejących, u których wystąpił nawrót po ASCT, terapii komórkami CAR-T oraz po podaniu przeciwciał bispecyficznych, i którzy po leczeniu ratunkowym uzyskali co najmniej częściową remisję).

Podsumowując, we wszystkich wytycznych (NCCN, ESMO, DGHO, GELTAMO) kluczowe miejsce w leczeniu trzeciej i kolejnych linii zajmują przeciwciała bispecyficzne, a zwłaszcza mosunetuzumab oraz terapie komórkowe CAR-T. Alternatywą pozostają schematy immunochemioterapii oraz terapie celowane. Żadna z wydanych rekomendacji, poza NCCN, nie wskazywała na podskórną formę podania mosunetuzumabu, co jest wynikiem jej niedawnej rejestracji. Zgodnie z wytycznymi NCCN mosunetuzumab podawany podskórnym (s.c.) lub dożylnie (i.v.) stanowi terapię preferowaną w 3. i kolejnych liniach leczenia FL 1-3A.

Szczegółowo treść odnalezionych dokumentów omówiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	W 3. i kolejnych liniach leczenia sugerowane są niżej wymienione schematy leczenia (dla stopnia I-II) (kolejne linie leczenia obejmują schematy terapii drugiej linii, które nie były wcześniej stosowane – opisano je poniżej): • <u>preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej)</u>: - o bispecyficzne przeciwciała monoklonalne: epkorytamab [2A]; mosunetuzumab i.v. lub s.c. [2A]; - o terapia anty CD-19 CAR-T: akxykaptagen cyloleucel [2A]; lizokaptagen maraleucel [2A]; tisagenlecleucel [2A] • <u>inne zalecane schematy</u>: - o tazemetostat (niezależnie od statusu mutacji <i>EZH2</i>) [2A]; - o zanabrutynib + obinutuzumab [2A]; - o lonkastuksymab tezyryny + rytuksymab [2B]; Leczenie konsolidacyjne 3. linii • <u>użyteczne w specjalnych okolicznościach</u>: przeszczepienie allogeniczne komórek macierzystych w wybranych przypadkach [2A] 2. linia leczenia • <u>preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej)</u>: - o bendamustyna + obinutuzumab lub rytuksymab (niezalecane w przypadku leczenia wcześniejszą bendamustyną) [2A]; - o CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab lub rytuksymab [2A]; - o CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab lub rytuksymab [2A]; - o lenalidomid + rytuksymab + epkorytamab [1]; - o lenalidomid + rytuksymab + tafasytamab (po zastosowaniu ≥ 1 linii leczenia systemowego w tym przeciwciała anty-CD20) [1]; • <u>inne zalecane schematy</u>: - o lenalidomid (jeśli pacjent nie jest kandydatem do terapii przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20) [2A]; - o lenalidomid + obinutuzumab [2A]; - o obinutuzumab [2A]; - o rytuksymab [2A]; 2. linia leczenia u osób starszych i niepełnosprawnych (jeśli żadna z terapii nie będzie tolerowana w opinii lekarza prowadzącego) • <u>preferowany schemat</u>: - o rytuksymab (375 mg/m² tygodniowo podane 4-krotnie) [2A]; - o tazemetostat (niezależnie od statusu mutacji <i>EZH2</i>) [2A]; • <u>inne zalecane schematy</u>: cyklofosfamid $\pm$ rytuksymab [2A];

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	Leczenie podtrzymujące 2. linii (opcjonalne) • <u>preferowane schematy</u>: ○ rytuksymab podtrzymująco 375 mg/m² jedna dawka co 12 tygodni przez 2 lata [1]; ○ obinutuzumab podtrzymująco w chorobie odpornej na rytuksymab (1 g co 8 tygodni, łącznie 12 dawek) [2A];
<i>Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO), 2026 r. (GELTAMO 2026)</i>	• Drugie lub kolejne nawroty można leczyć za pomocą następujących opcji (najlepiej, jeśli nie były one wcześniej stosowane); • Immunochemioterapia [1B]; ○ Rytuksymab/lenalidomid (R2) u pacjentów nieleczonych wcześniej lenalidomidem [1B]; ○ Tafasytamab-R2 u pacjentów nieleczonych wcześniej lenalidomidem [2B]; ○ Zanubrutynib-obinutuzumab [2B]; ○ Przeciwciała bispecyficzne: epkorytamab lub mosunetuzumab [1B]; ○ Terapia CAR-T (tisagenlecleucel w ≥3. linii; aksykabtagen cyloleucel w ≥4. linii) [1B]. • Przeszczepienie allogeniczne można rozważyć u młodych pacjentów w dobrym stanie sprawności i bez istotnych chorób współistniejących, u których wystąpił nawrót po ASCT, terapii komórkami CAR-T oraz po podaniu przeciwciał bispecyficznych, i którzy po leczeniu ratunkowym uzyskali co najmniej częściową remisję (PR) [2C].
<i>European Society For Medical Oncology (ESMO), 2025/2026 r. (ESMO 2025, ESMO 2026)</i>	Późniejsze nawroty w leczeniu trzeciej i dalszych linii mogą otrzymać jedną z następujących opcji: • rytuksymab + lenalidomid + epkorytamab, jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej lenalidomidu (zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA) [II, B]; • rytuksymab + lenalidomid + tafasytamab, jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej lenalidomidu [II, B]; • epkorytamab [III, B; MCBS:H 3]; • mosunetuzumab [III, B; MCBS:H 3]; • odronextamab (zatwierdzone przez EMA, niezatwierdzone przez FDA) [III, B]; • terapię CAR-T [III, B]: ○ aksykabtagen ciloleucel: zatwierdzona przez FDA po ≥2 wcześniejszych liniach leczenia, zatwierdzona przez EMA po ≥3 wcześniejszych liniach; ○ tisagenlecleucel: zatwierdzona przez FDA i EMA po ≥2 wcześniejszych liniach leczenia; ○ lisocabtagene maraleucel: zatwierdzona przez EMA i FDA po ≥2 wcześniejszych liniach leczenia, niezatwierdzona przez EMA; • rytuksymab + lenalidomid, jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej lenalidomidu [II, B]; • zanubrutynib + obinutuzumab [II, B; MCBS:H 3]; • monoterapia rytuksymabem (dla pacjentów starszych lub w złym stanie ogólnym, po wcześniejszych długotrwałych remisjach) [III, B]; • tazemetostat [III, B; MCBS:H 3; zatwierdzony przez FDA w leczeniu chłoniaka grudkowego (FL) z mutacją <i>EZH</i>, niezatwierdzony przez EMA]; • u wybranych młodszych pacjentów, u których doszło do nawrotu po terapii CAR-T lub przeciwciałami bispecyficznymi, bądź gdy obie te opcje są niedostępne, można rozważyć alloSCT (allogeniczny przeszczep komórek macierzystych) [IV, B];

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), 2025 r. (DGHO 2025)</i>	Od drugiego nawrotu można zastosować: • terapie preferowane w przypadku wczesnego nawrotu (<2 lata) po wcześniejszej terapii, wysokiej masy guza lub dynamicznego przebiegu choroby: - o mosunetuzumab lub epkorytamab lub odronextamab lub - o tisagenlecleucel lub lisocabtagene maraleucel lub - o tafasytamab + rytuksymab + lenalidomid lub zanubrutynib + obinutuzumab lub rytuksymab + lenalidomid • terapie preferowane w przypadku dłuższego czasu remisji (>2 lata), mniejszej masy guza lub wolniejszej dynamiki choroby – w zależności od wcześniejszej terapii: - o tafasytamab + rytuksymab + lenalidomid lub - o zanubrutynib + obinutuzumab lub - o rytuksymab + lenalidomid lub (alternatywnie: rytuksymab + chemioterapia ± leczenie podtrzymujące rytuksymabem) lub - o mosunetuzumab lub epkorytamab lub odronextamab lub - o tisagenlecleucel lub lisocabtagene maraleucel
	Od trzeciego lub późniejszego nawrotu można zastosować: • terapie preferowane w przypadku wczesnego nawrotu (<2 lata) po wcześniejszej terapii, wysokiej masy guza lub dynamicznego przebiegu choroby: - o mosunetuzumab lub epkorytamab lub odronextamab lub - o tisagenlecleucel lub lisocabtagene maraleucel lub - o tafasytamab + rytuksymab + lenalidomid lub zanubrutynib + obinutuzumab lub rytuksymab + lenalidomid • terapie preferowane w przypadku dłuższego czasu remisji (>2 lata), mniejszej masy guza lub wolniejszej dynamiki choroby – w zależności od wcześniejszej terapii: - o tafasytamab + rytuksymab + lenalidomid lub - o zanubrutynib + obinutuzumab lub - o rytuksymab + lenalidomid lub (alternatywnie: rytuksymab + chemioterapia ± leczenie podtrzymujące rytuksymabem) lub - o mosunetuzumab lub epkorytamab lub odronextamab lub - o tisagenlecleucel lub lisocabtagene maraleucel lub - o idelalizyb

2.9.2 Finansowanie leczenia

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 17/03/2026) w leczeniu FL refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (załącznik B.12.FM.):
 - skojarzenie obinutuzumab + CHT (CHOP, CVP lub bendamustyna) w 1 linii leczenia,
 - skojarzenie obinutuzumab + bendamustyna w 2 i kolejnych liniach leczenia oraz
 - mosunetuzumab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia;
 - epkorytamab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia;
- w ramach katalogu chemioterapii w rozpoznaniu ICD-10 C82: bleomycyna (załącznik C.3.), karboplatyna (załącznik C.6.), chlorambucyl (załącznik C.8.), cisplatyna (załącznik C.11.), kładrybina (załącznik C.12.), cyklofosfamid (załącznik C.13.), cytarabina (załącznik C.14.), dakarbazyna (załącznik C.16.), doksorubicyna (załącznik C.20.), doksorubicyna liposomalna (załącznik C.21.b.), epirubicyna (załącznik C.23.), etopozyd (załącznik C.24.), fludarabina (załącznik C.25.), gemcytabina (załącznik C.27.), ifosfamid (załącznik C.31.), melfalan (załącznik C.39.), merkaptopuryna (załącznik C.40.), metotreksat (załącznik C.41.), oksaliplatyna (załącznik C.46.b.), pegaspasara (załącznik C.48.), rytuksymab (załącznik C.51.), tioguanina (załącznik C.56), winkrystyna (załącznik C.61.), bendamustyna (załącznik C.67. w przypadku wystąpienia oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii), pleryksafor (załącznik C.71.), lenalidomid (załącznik C.84.c - we wskazaniach wg ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7 w przypadku leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a; załącznik C.84.d);
- w refundacji aptecznej: prednizon (w ramach załącznika A, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji).

2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Przebieg kliniczny chłoniaka grudkowego jest zróżnicowany, jednak pacjenci z opornym lub nawrotowym FL po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia stanowią grupę o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Zazwyczaj byli oni wcześniej leczeni schematami obejmującymi przeciwciała anty-CD20 i chemioimmunoterapię, a niektórzy także terapią krzyżową. Zarówno czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), jak i całkowity czas przeżycia (OS) skracają się z każdą kolejną linią leczenia i nawrotem choroby. W tej grupie większość zgonów wynika z postępu choroby lub powikłań terapii. U pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia, mediana PFS wynosi od około 1 do 1,1 roku w przypadku terapii trzeciego rzutu, a spada do 0,5 roku u chorych leczonych w szóstej linii. Odpowiadające temu mediany OS wynoszą 4,8–8,8 roku oraz 1,9 roku (*Alperovich 2016; Rivas-Delgado 2019; Batlevi 2020*). Z badań rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonych w ośmiu amerykańskich ośrodkach akademickich wynika, że u pacjentów z opornym/nawrotowym FL po ≥ 2 wcześniejszych terapiach systemowych (w tym przeciwciała anty-CD20 i lek alkilujący, przy czym 94% miało dokładnie dwie wcześniejsze linie) mediana PFS wynosiła około 1,4 roku (*Casulo 2022*). Nie dziwi więc, że pacjenci i klinicyści wyraźnie oczekują terapii, które nie tylko minimalizują skutki uboczne, ale przede wszystkim wydłużają czas przeżycia, szczególnie w grupach, gdzie stwierdza się niekorzystane czynniki prognostyczne jak np. POD24 lub choroba masywna.

W oparciu o wyniki preferencji chorych na FL będącego częścią projektu badawczego *Lymphoma Epidemiology of Outcomes (LEO) Cohort Study* należy wnioskować, że pacjenci oczekują także, aby lekarze traktowali ich w sposób całościowy, uwzględniając nie tylko aspekty fizyczne choroby, ale także kwestie psychiczne i emocjonalne, przy czym bardzo istotne jest uwzględnienie ich indywidualnych priorytetów, możliwości pracy i utrzymania aktywności fizycznej. Znaczącym problemem dla chorych jest wysiłek i koszty związane z leczeniem, w tym częste wizyty szpitalne, podróże do ośrodków oraz czas podawania terapii. Pacjenci wskazują, że nadmierne obciążenie logistyczne i finansowe obniża ich jakość życia. Istotne jest więc planowanie leczenia w sposób ograniczający te trudności, przy zachowaniu skuteczności terapii (*Tsang 2024*). Formy podskórne (SC) leków onkologicznych mogą oferować mniej czasochłonną i bardziej wygodną alternatywę w porównaniu z podawaniem dożylnym (IV), co dodatkowo zmniejsza obciążenie leczeniem.

Produkt leczniczy Lunsumio w postaci roztworu do wstrzykiwań w podaniu podskórnym to terapia, która odpowiada na kluczowe niezaspokojone potrzeby chorych na FL, zapewniając jednocześnie wysoką skuteczność kliniczną i wygodę stosowania:

- W badaniu GO29781 wykazano, że właściwości farmakokinetyczne tej formy podania mosunetuzumabu są nie gorsze (*non-inferiority*) w porównaniu z podaniem dożylnym. Zastosowanie Lunsumio w postaci roztworu do wstrzykiwań w podaniu podskórnym pozwala na osiągnięcie wysokich i długotrwałych wskaźników odpowiedzi: odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) wyniósł 62,8%, odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) 74,5%, a mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi wyniosła 33,6 miesiąca (95% CI: 21,8; niewyliczalne). Wyniki odnotowywane w podgrupach wysokiego ryzyka (np. POD24, choroba masywna) były spójne z uzyskiwanymi w populacji ogólnej badania. Profil bezpieczeństwa leku był korzystny i zgodny z wcześniejszymi obserwacjami. Najczęściej odnotowywane działania niepożądane wszystkich stopni obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie oraz zespół uwalniania cytokin (CRS), jednak ogólnie częstość i nasilenie CRS były niskie – zdarzenia miały zwykle łagodny charakter, występowały głównie podczas pierwszego cyklu i ustępowały całkowicie w ciągu mediany 2 dni. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów bezpieczeństwa.
- Podskórna postać Lunsumio znacząco skraca czas podania z kilku godzin (dla wlewu dożylnego) do około jednej minuty, co ogranicza obciążenie pacjentów związane z wizytami w szpitalu. Co więcej, terapia jest ograniczona czasowo – trwa około 6-12 miesięcy w zależności od odpowiedzi na leczenie – i może być rozpoczynana w warunkach ambulatoryjnych, dając pacjentom wyraźnie określony horyzont leczenia i możliwość okresu wolnego od terapii.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego produkt leczniczy Lunsumio w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe (*ChPL Lunsumio 2025*).

W chwili obecnej finansowaniem ze środków publicznych objęty jest produkt leczniczy Lunsumio w monoterapii podawany w postaci infuzji dożylniej. Wnioskowana populacja docelowa dla produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych jest tożsama do aktualnie obowiązującej w ramach programu lekowego. Wnioskowany program obejmuje pacjentów spełniających następujące kryteria ogólne kwalifikacji:

- potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego;
- wiek 18 lat i powyżej;
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;

ORAZ po spełnieniu łącznie obu poniższych kryteriów szczegółowych:

- stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia chłoniaka grudkowego, w tym przeciwciało anti-CD20 i lek alkilujący.

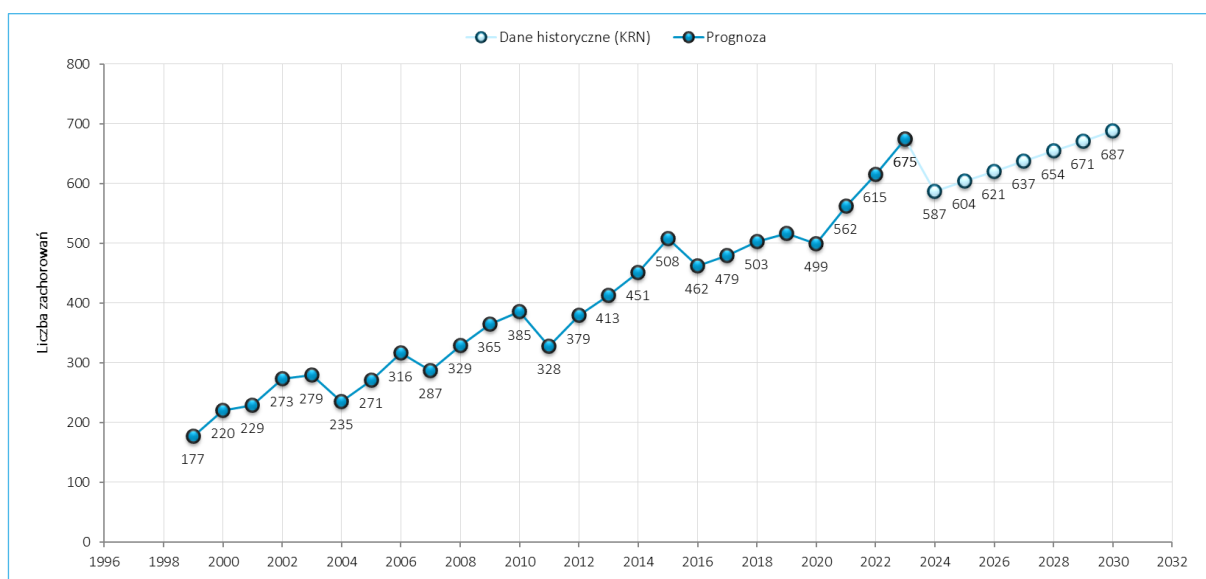
Wnioskowane kryteria włączenia do programu lekowego zawierają się więc w kryteriach rejestracyjnych dla leku Lunsumio i stanowią ich doprecyzowanie.

4 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową leku Lunsumio (mosunetuzumab) stanowią dorośli chorzy z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym przeciwciało anti-CD20 i lek alkilujący, w odrębnych liniach leczenia lub w skojarzeniu.

Analizując dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) widać stosunkowo niewielką coroczną liczbę unikalnych pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego (kod ICD C82) i jej niewielki przyrost w kolejnych latach (najnowsze wykorzystane dane pochodzą z 2023 r.).

Wykres 1. Zachorowalność na chłoniaka grudkowego w Polsce (dane historyczne KRN).



Tymczasem, w opracowaniu analitycznym dla leku Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego (AOTMiT 4/2023), Analitycy Agencji podali znacznie wyższe prognozowane liczby zachorowań na chłoniaki nieziarnicze z bazy Globocan.

Tabela 18. Prognozowana zapadalność na chłoniaki nieziarnicze (ICD-10: C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) – dane Globocan.

2020	2025	2030	2035	2040
4 287	4 571	4 847	5 097	5 283

Ponieważ rokowania u chorych z chłoniakiem grudkowym ogółem są dobre, a wieloletnia przeżywalność jest wysoka, w oszacowaniu populacji dla leku Lunsumio należy uwzględnić kumulowanie się pacjentów,

którzy mogą w przebiegu choroby otrzymywać wiele linii leczenia. Uznano więc, że oszacowanie liczebności populacji docelowej należy oprzeć na danych dotyczących chorobowości, a nie zapadalności.

Dane dla chorobowości chłoniaków nieziarniczych w Polsce odnaleziono na portalu Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2019), gdzie podano wartość 17 537 przypadków chłoniaków nieziarniczych ogółem w 2019 roku. Ponieważ jest to dana tylko dla jednego roku, podjęto próbę przeskalowania jej na kolejne lata, wykorzystując chorobowość chłoniaków nieziarniczych podawaną przez Globocan (za AOTMiT 4/2023) – założono, że chorobowość jest proporcjonalna do prognozowanej zapadalności.

Tabela 19. Prognozy epidemiologiczne dla chłoniaków nieziarniczych (NHL) w Polsce.

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Zapadalność (Globocan)	4 232*	4 287	4 344*	4 401*	4 457*	4 514*	4 571	4 626*	4 681	4 737
Chorobowość (MPZ)	17 537	17 764	17 999	18 234	18 470	18 705	18 941	19 169	19 398	19 627

* wartości ekstrapolowane liniowo na podstawie dostępnych danych z przedziałów 5-letnich;

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to grupa nowotworów obejmująca nie tylko chłoniaka grudkowego (FL), lecz szereg innych jednostek chorobowych. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w zakresie postępowania z chorymi na chłoniaka grudkowego, stanowi on 15%-20% wszystkich przypadków NHL (PTOK 2020). W obliczeniach wykorzystano konserwatywnie wartość maksymalną z podanego przedziału, tj. 20%.

Dodatkowo, wnioskowana interwencja celowana jest na grupę chorych, którzy otrzymali wcześniej już co najmniej 2 linie leczenia. W wyniku szybkiego przeglądu literatury zidentyfikowano dwie publikacje prezentujące historię leczenia pacjentów z chłoniakiem grudkowym, w których podano informację na temat liczby linii leczenia zastosowanych w tej grupie. W retrospektywnym badaniu dla populacji USA opisano kohortę 4 232 chorych na chłoniaka grudkowego, których dane zebrano w bazie IBM MarketScan (Huntington 2022). Z kolei w opracowaniu Mozas 2020 analizowano dane m.in. 231 chorych leczonych w szpitalu klinicznym w Barcelonie. W obu opracowaniach podano, że nie wszyscy chorzy z FL zostali poddani leczeniu farmakologicznemu. Poniżej zestawiono warianty oszacowania liczebności populacji chorych z chłoniakiem grudkowym wykorzystujące dane na temat chorobowości tego problemu zdrowotnego w Polsce oraz dane na temat przebiegu jej leczenia w systemie amerykańskim oraz europejskim (hiszpańskim).

Tabela 20. Oszacowanie liczebności chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka grudkowego w Polsce.

	Huntington 2022					Mozas 2020				
	Udział	2025	2026	2027	2028	Udział	2025	2026	2027	2028
Chorobowość (MPZ)	-	18 941	19 169	19 398	19 627	-	18 941	19 169	19 398	19 627
Udział FL (PTOK 2020)	20%	3 834	3 834	3 880	3 925	17,5%	3 315	3 355	3 395	3 435
Rozpoczęta 1L	49,9%	1 912	1 912	1 935	1 958	70,1%	2 325	2 353	2 381	2 409
Rozpoczęta 2L	22,5%	431	431	436	442	31,5%	732	741	749	758
Rozpoczęta 3+L	36,8%	159	159	160	162	29,4%	215	218	220	223

Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że populacja docelowa dla leku Lunsumio może liczyć ok. 160-220 chorych rocznie, którzy poddawani są w Polsce terapii trzeciej lub dalszych linii (3+L). Liczba rzeczywiście leczonych mosunetuzumabem będzie z pewnością jeszcze niższa, gdyż powyższe oszacowanie nie uwzględnia wszystkich kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego oraz możliwych do uzyskania udziałów rynkowych tego leku, tj. odsetka pacjentów obecnie otrzymujących refundowane leczenie standardowe, ale którzy otrzymaliby mosunetuzumab w przypadku jego refundacji.

Warto zauważyć, że powyższe oszacowanie jest zbieżne z wykonanym przez AOTMiT na potrzeby raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności dla leku Lunsumio (AOTMiT 10/03/2023). Oszacowana niezależnie przez Analityków Agencji liczebność populacji dla mosunetuzumabu wyniosła 70 osób w pierwszym roku oraz 140 osób w kolejnych latach.

Ponieważ forma podskórna jest równoważna terapeutycznie formie dożylniej mosunetuzumabu, oszacowana populacja docelowa jest taka sama dla obu prezentacji leku Lunsumio.

5 Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.

Mosunetuzumab jest bispecyficznym angażującym komórki T przeciwciałem anty-CD20/CD3 skierowanym przeciwko komórkom B wykazującym ekspresję CD20. Jest agonistą warunkowym; ukierunkowaną śmierć komórek B obserwuje się tylko przy jednoczesnym wiązaniu się z komórkami CD20 na komórkach B i CD3 na komórkach T. Zaangażowanie obu ramion mosunetuzumabu skutkuje utworzeniem synapsy immunologicznej pomiędzy docelową komórką B i cytotoksyczną komórką T, prowadząc do aktywacji komórek T. Następujące po tym ukierunkowane uwalnianie perforyny i granzymów z aktywowanych komórek T przez synapsę immunologiczną indukuje lizę komórek B, prowadząc do śmierci komórki (*ChPL Lunsumio 2025*).

Produkt leczniczy Lunsumio powoduje zmniejszenie liczby komórek B (określone jako liczbę komórek B CD9 < 0,07 x 10⁹/l) i hipogammaglobulinemię (określoną jako poziom IgG < 500 mg/dl) (*ChPL Lunsumio 2025*).

Produkt ten został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej 3 czerwca 2022 r. (*KE Lunsumio 2022*) w wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Produkt leczniczy Lunsumio ma status leku sierocego na terenie UE od 16 listopada 2021 r. (*EMA 2021*). Na terenie Stanów Zjednoczonych lek został zarejestrowany 22 grudnia 2022 r. w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym FL (*FDA Lunsumio 2022*). Rejestracje te dotyczyły produktu leczniczego Lunsumio w postaci infuzji dożylniej.

W dniu 18 września 2025 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przyjął pozytywną opinię, zalecającą zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Lunsumio. CHMP zatwierdził nową drogę podania – podskórną – wraz z nową postacią farmaceutyczną, roztworem do wstrzykiwań, oraz dwoma nowymi mocami (5 mg i 45 mg). Wskazanie dla produktu Lunsumio pozostaje następujące: Lunsumio w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (FL), którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie układowe (*CHMP Lunsumio 2025*). 17 listopada 2025 r. Komisja Europejska zatwierdziła rejestrację podskórnej formy podania produktu leczniczego Lunsumio (*KE Lunsumio 2025*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 17.11.2025 r. (*ChPL Lunsumio 2025*).

Tabela 21. Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.

Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu EU/1/22/1649/003 EU/1/22/1649/004
	Daty Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 czerwca 2022 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 kwietnia 2025 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 17.11.2025 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna Leki przeciwnowotworowe; Inne przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skoniugowane z cytostatykami
	Kod ATC L01FX25
	Dostępne preparaty Lunsumio 5 mg roztwór do wstrzykiwań Lunsumio 45 mg roztwór do wstrzykiwań
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Mosunetuzumab jest bispecyficznym angażującym komórki T przeciwciałem anti-CD20/CD3 skierowanym przeciwko komórkom B wykazującym ekspresję CD20. Jest agonistą warunkowym; ukierunkowaną śmierć komórek B obserwuje się tylko przy jednoczesnym wiązaniu się z komórkami CD20 na komórkach B i CD3 na komórkach T. Zaangażowanie obu ramion mosunetuzumabu skutkuje utworzeniem synapsy immunologicznej pomiędzy docelową komórką B i cytotoksyczną komórką T,

Lunsumio (mosunetuzumab) do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.

prowadząc do aktywacji komórek T. Następujące po tym ukierunkowane uwalnianie perforyny i granzymów z aktywowanych komórek T przez synapsę immunologiczną indukuje lizę komórek B, prowadząc do śmierci komórki.

U większości pacjentów produkt leczniczy Lunsumio podawany we wstrzyknięciu podskórnym spowodował deplecję limfocytów B (zdefiniowaną jako liczba limfocytów B CD19 <5 komórek/ μ l) po początkowym cyklu podawania (do Dnia 1. Cyklu 2) zarówno drogą dożylną, jak i podskórną (odpowiednio u 95,2% i 94,1%), a deplecja utrzymywała się przez cały czas trwania leczenia.

Właściwości farmakokinetyczne

Stwierdzono, że skuteczność produktu leczniczego Lunsumio do podawania podskórnego w monoterapii w schemacie dawkowania 5/45/45 mg jest z punktu widzenia farmakokinetyki nie gorsza niż skuteczność produktu leczniczego Lunsumio do podawania dożylnego w monoterapii w schemacie dawkowania 1/2/60/30 mg u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, poddanych wcześniej dwóm terapiom. Stosunek średnich geometrycznych (90% CI) dla postaci podskórnej względem dożylnej wyniósł: 1,39 (1,20–1,61) dla wartości $C_{\text{troughCYC3_OBS}}$ oraz 1,06 (0,92–1,21) dla AUC_{0-84} .

Podobnie jak w przypadku infuzji dożylnej produktu leczniczego Lunsumio, ekspozycja farmakokinetyczna na produkt leczniczy Lunsumio podawany we wstrzyknięciu podskórnym wzrastała w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w badanych zakresach dawek. W porównaniu z drogą dożylną, podanie podskórne charakteryzowało się wysoką względną biodostępnością oraz wolniejszym wchłanianiem, co skutkowało mniejszą wartością C_{max} i opóźnionym czasem do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}).

Po pierwszym cyklu dawkowania mosunetuzumabu (tj. po 21 dniach) stężenie leku w surowicy osiąga wartość C_{max} przed rozpoczęciem schematu dawkowania mosunetuzumabu podawanego podskórnie w Dniu 1. Cyklu 2, przy czym średnie stężenie maksymalne wynosi 3,81 μ g/ml, a współczynnik zmienności (%CV) — 53,9%. Ekspozycje farmakokinetyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Parametry ekspozycji na mosunetuzumab po wstrzyknięciu podskórnym

	Wartość AUC oszacowana na podstawie modelu (dzień· μ g/ml) ¹	Wartość C_{max} oszacowana na podstawie modelu (μ g/ml) ¹	Wartość C_{trough} oszacowana na podstawie modelu (μ g/ml) ¹
Cykl 1. (0–21 dni)	36,7 (57,0)	3,81 (53,9)	3,45 (54,1)
Cykl 2. (21–42 dni)	82,3 (50,9)	5,16 (50,3)	2,52 (55,7)
Stan stacjonarny ²	72,8 (34,5)	4,40 (36,7)	2,41 (34,2)

¹ Wartości podano jako średnią geometryczną z geometrycznym współczynnikiem zmienności (CV%)

² Wartości w stanie stacjonarnym oszacowano na poziomie Cyklu 4 (63–84 dni)

Wchłanianie

Produkt leczniczy Lunsumio podawany jest podskórnie. Wartość T_{max} była osiągana po około 4 do 7 dniach. Względna biodostępność (F) schematu wstrzyknięć podskórnych względem schematu infuzji dożylnej w stanie stacjonarnym wynosiła 0,898 (95% CI: 0,828–0,975).

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.

Dystrybucja

Po podaniu infuzji dożylniej oraz wstrzyknięcia podskórnego produktu leczniczego Lunsumio centralna objętość dystrybucji mosunetuzumabu oszacowana dla populacji wynosi 5,49 l. Nie przeprowadzono badań nad stopniem wiązania z białkami, ponieważ mosunetuzumab jest przeciwciałem.

Metabolizm

Szlak metaboliczny mosunetuzumabu nie został bezpośrednio zbadany. Podobnie jak w przypadku innych leków o strukturze białkowej oczekuje się, że mosunetuzumab na drodze katabolizmu będzie podlegał rozkładowi do małych peptydów i aminokwasów.

Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, po podaniu dożylnym, szacowany średni CL_{ss} i klirens wyjściowy (CL_{base}) wynosiły odpowiednio 1,08 l/dobę i 0,584 l/dobę. Na podstawie szacowanych populacyjnych modeli farmakokinetycznych końcowy okres półtrwania dla mosunetuzumabu podawanego podskórnie wynosił 16,8 dni w stanie stacjonarnym.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę mosunetuzumabu na podstawie analizy farmakokinetyki populacji z udziałem pacjentów w wieku 18–88 lat (n=228). Nie zaobserwowano wpływu wieku na efekt wchłaniania się mosunetuzumabu u pacjentów w tej grupie wiekowej.

Masa ciała

Podobnie jak w przypadku innych leków o strukturze białkowej, masa ciała była pozytywnie skorelowana z szacowanym klirensem i objętością dystrybucji mosunetuzumabu. Jednakże, na podstawie analizy zależności między ekspozycją a odpowiedzią oraz marginesów ekspozycji klinicznej, biorąc pod uwagę ekspozycję u pacjentów o masie ciała zarówno „małej” (<50 kg) jak i „dużej” (≥112 kg), nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na masę ciała pacjenta.

Płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej klirens mosunetuzumabu w stanie stacjonarnym jest nieznacznie mniejszy u kobiet (około 13%) w porównaniu z mężczyznami. Na podstawie analizy zależności między ekspozycją a odpowiedzią nie ma konieczności dostosowywania dawki w zależności od płci.

Rasa

Nie stwierdzono, aby rasa (azjatycka lub inna niż azjatycka) była czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę mosunetuzumabu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono dedykowanych badań mających na celu określenie wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mosunetuzumabu. Oczekuje się, że eliminacja nerkowa niezmiennego mosunetuzumabu, przeciwciała monoklonalnego IgG, będzie niewielka i nie będzie miała większego znaczenia.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej mosunetuzumabu podawanego podskórnie wykazała, że klirens kreatyniny (CrCl) nie wpływa istotnie na farmakokinetykę mosunetuzumabu. Farmakokinetyka mosunetuzumabu u pacjentów z łagodnymi (CrCl 60 do 89 ml/min, n=92) lub umiarkowanymi (CrCl 30 do 59 ml/min, n=41) zaburzeniami czynności nerek była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CrCl ≥90 ml/min, n=88). Dane farmakokinetyczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 15 do 29 ml/min) są ograniczone (n=1), dlatego nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania. Nie

Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.									
	przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Lunsumio do podawania podskórnego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i (lub) dializowanych. <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> Nie przeprowadzono specyficznych badań w celu określenia wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę mosunetuzumabu. IgG są eliminowane głównie poprzez katabolizm wewnątrzkomórkowy i nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały na klirens mosunetuzumabu. Analiza PK mosunetuzumabu w populacji wykazała, że zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę mosunetuzumabu. Farmakokinetyka mosunetuzumabu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > GGN do 1 x GGN lub aktywność AspAT > GGN, n=35) była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (n=191). Liczba pacjentów z umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej >1,5–3 x GGN, jakakolwiek wartość aktywności AspAT, n=1) lub ciężkimi (stężenie bilirubiny całkowitej >3–10 x GGN, jakakolwiek wartość aktywności AspAT, n=2) zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczona. <i>Dzieci i młodzież</i> Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki mosunetuzumabu w populacji dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat).								
Wskazanie	Produkt leczniczy Lunsumio w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. <i>follicular lymphoma</i>, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.								
Dawkowanie i sposób podawania	Przed podaniem produktu leczniczego istotne jest, aby sprawdzić etykietę produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać farmaceutyczna (do podawania dożylnego lub podskórnego w ustalonej dawce), zgodnie z zaleconym schematem dawkowania. Produkt leczniczy Lunsumio do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być stosowany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkowanie <i>Profilaktyka i premedykacja</i> Produkt leczniczy Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym należy podawać pacjentom dobrze nawodnionym. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje na temat zalecanej premedykacji w przypadku CRS. Premedykacja, którą należy zastosować u pacjentów przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym <table> <tr> <th>Pacjenci wymagający premedykacji</th><th>Premedykacja</th></tr> <tr> <td>Cykl 1: wszyscy pacjenci</td><td>Kortykosteroidy podawane dożylnie lub doustnie: 20 mg deksametazonu (preferowany) lub 80 mg metyloprednizolonu</td></tr> <tr> <td>Cykle 2 i kolejne: pacjenci, u których przy podaniu poprzedniej dawki wystąpił CRS dowolnego stopnia</td><td>Leki przeciwhistaminowe^a: 50–100 mg chlorowodorku difenhydraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego</td></tr> <tr> <td></td><td>Leki przeciwgorączkowe^a: 500–1 000 mg paracetamolu</td></tr> </table> ^aPodawanie leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych w Cyklu 1 oraz kolejnych jest opcjonalne.	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Cykl 1: wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy podawane dożylnie lub doustnie: 20 mg deksametazonu (preferowany) lub 80 mg metyloprednizolonu	Cykle 2 i kolejne: pacjenci, u których przy podaniu poprzedniej dawki wystąpił CRS dowolnego stopnia	Leki przeciwhistaminowe ^a : 50–100 mg chlorowodorku difenhydraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego		Leki przeciwgorączkowe ^a : 500–1 000 mg paracetamolu
Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja								
Cykl 1: wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy podawane dożylnie lub doustnie: 20 mg deksametazonu (preferowany) lub 80 mg metyloprednizolonu								
Cykle 2 i kolejne: pacjenci, u których przy podaniu poprzedniej dawki wystąpił CRS dowolnego stopnia	Leki przeciwhistaminowe ^a : 50–100 mg chlorowodorku difenhydraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego								
	Leki przeciwgorączkowe ^a : 500–1 000 mg paracetamolu								

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.

Zalecane dawki produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym dla każdego 21-dniowego cyklu przedstawiono w tabeli poniżej.

Dawka produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym

Dzień leczenia	Dawka produktu leczniczego Lunsumio	
Cykl 1	Dzień 1.	5 mg
	Dzień 8.	45 mg
	Dzień 15.	45 mg
Cykl 2 i kolejne	Dzień 1.	45 mg

Czas trwania leczenia

Produkt leczniczy Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym należy podawać przez 8 cykli, o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby.

Pacjenci, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, nie wymagają podania więcej niż 8 cykli. Pacjenci, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie lub którzy jako odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Lunsumio podawanym podskórnie osiągnęli stabilny stan choroby po podaniu 8 cykli, powinni otrzymać dodatkowe 9 cykli leczenia (łącznie 17 cykli), o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Zalecenia dotyczące wznowienia leczenia produktem leczniczym Lunsumio do wstrzykiwań podskórnych po opóźnieniu podania dawki

Ostatnia podana dawka	Czas od podania ostatniej dawki	Działania przy kolejnych dawkach
5 mg Dzień 1. Cyklu 1	Od 1 tygodnia do 2 tygodni	Podać 45 mg (Dzień 8. Cyklu 1)*, a następnie wznowić leczenie zgodnie z zaplanowanym schematem dawkowania
	>2 tygodnie	Powtórzyć podanie dawki 5 mg (Dzień 1. Cyklu 1)*, następnie podać 45 mg (Dzień 8. Cyklu 1)* i wznowić leczenie zgodnie z zaplanowanym schematem dawkowania
45 mg Dzień 8. Cyklu 1	Od 1 tygodnia do mniej niż 6 tygodni	Podać dawkę 45 mg (Dzień 15. Cyklu 1)*, a następnie wznowić leczenie zgodnie z zaplanowanym schematem dawkowania
	≥6 tygodni	Powtórzyć podanie dawki 5 mg*, po czym podać dawkę 45 mg (Dzień 15. Cyklu 1)* 7 dni później, a następnie wznowić leczenie zgodnie z zaplanowanym schematem dawkowania
45 mg	Od 1 tygodnia do mniej niż 6 tygodni	Podać 45 mg (Dzień 1. Cyklu 2), a następnie wznowić leczenie zgodnie z zaplanowanym schematem dawkowania

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.

Dzień 15. Cyklu 1	≥6 tygodni	Powtórzyć podanie dawki 5 mg (Dzień 1. Cyklu 2)*, po czym podać dawkę 45 mg (Dzień 8. Cyklu 2)*, a następnie podawać dawkę 45 mg w Dniu 1. kolejnych cykli
45 mg	Od 3 tygodni do mniej niż 6 tygodni	Podać dawkę 45 mg, a następnie wznowić leczenie zgodnie z zaplanowanym schematem dawkowania
Cykl 2 i kolejne	≥6 tygodni	Powtórzyć podanie dawki 5 mg* w Dniu 1. w następnym cyklu, a następnie podać dawkę 45 mg* w Dniu 8., po czym podawać dawkę 45 mg w Dniu 1. kolejnych cykli

*Premedykację należy zastosować według schematu zaplanowanego dla Cyklu 1

Należy pamiętać, że wszystkie odniesienia do cyklu i dnia odnoszą się do cyklu i dnia nominalnego.

Modyfikacje dawki

U pacjentów, u których wystąpiły reakcje stopnia 3. i 4. (np. ciężkie zakażenie, zaostrzenie objawów nowotworu, zespół rozpadu guza) należy tymczasowo przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawów (patrz punkt 4.4).

Zespół uwalniania cytokin

CRS należy rozpoznawać na podstawie obrazu klinicznego (patrz punkt 4.4). Należy ocenić i leczyć inne przyczyny gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia, takie jak zakażenia lub posocznica. W przypadku podejrzenia CRS należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w Tabeli 4.

Klasyfikacja CRS¹ i sposób postępowania

Stopień CRS	Sposób postępowania z CRS ²	Następne planowe wstrzyknięcie produktu leczniczego Lunsumio
Stopień 1. Gorączka ≥38°C	Należy leczyć objawy. Jeśli CRS utrzymuje się przez okres >48 godzin po zastosowaniu leczenia objawowego: Należy rozważyć podanie deksametazonu³ i (lub) tocilizumabu^{4,5}.	Należy upewnić się, że objawy ustąpiły na co najmniej 72 godziny przed podaniem kolejnej dawki. Rozważyć zastosowanie premedykacji lekami przeciwhistaminowymi oraz przeciwgorączkowymi i uważnie monitorować pacjenta pod kątem wystąpienia CRS.
Stopień 2. Gorączka ≥38°C i (lub) niedociśnienie niewymagające podania leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych i (lub) niedotlenienie wymagające podania tlenu o niskim przepływie ⁶ przez kaniulę nosową lub przedmuchiwanie	Należy leczyć objawy. Jeśli po zastosowaniu leczenia objawowego nie obserwuje się poprawy klinicznej: Należy rozważyć podanie deksametazonu³ i (lub) tocilizumabu^{4,5}.	Objawy powinny ustąpić na co najmniej 72 godziny przed podaniem kolejnego wstrzyknięcia. Premedykację należy zmaksymalizować w sposób odpowiedni do sytuacji klinicznej ⁷ , z częstszym monitorowaniem stanu pacjenta.

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.

Stopień 3.

Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i (lub) niedociśnienie wymagające podania leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych (z wazopresyną lub bez niej) i (lub) niedotlenienie wymagające podania tlenu o wysokim przepływie⁸ przez kaniulę nosową, maskę tlenową, maskę tlenową z rezerwuarem lub maskę Venturiego

Należy leczyć objawy.

Należy podać deksametazon³ i tocilizumab^{4, 5}.

Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab:

- Należy podawać alternatywne leki immunosupresyjne⁹ i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę dożylnie do czasu uzyskania poprawy klinicznej.

Objawy powinny ustąpić na co najmniej 72 godziny przed podaniem kolejnego wstrzyknięcia.

Należy zwiększyć częstotliwość monitorowania pacjentów oraz zapewnić hospitalizację przed podaniem następnej dawki.

Premedykację należy zmaksymalizować w sposób odpowiedni do sytuacji klinicznej.⁷

W przypadku wystąpienia CRS po podaniu dawki 5 mg lub 45 mg kolejna dawka powinna zostać obniżona do 5 mg. Kontynuację leczenia należy rozpocząć po ustąpieniu objawów.

Jeśli podczas stosowania kolejnych dawek wystąpi CRS stopnia 3., należy trwale zakończyć leczenie.

Stopień 4.

Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i (lub) niedociśnienie wymagające podania kilku leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych (z wyjątkiem wazopresyny) i (lub) niedotlenienie wymagające podania tlenu pod dodatnim ciśnieniem (np. CPAP, BiPAP, intubacji i wentylacji mechanicznej)

- Należy trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym.

- Należy leczyć objawy.

- Należy podać deksametazon³ i tocilizumab^{4, 5}.

Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab:

- Należy podawać alternatywne leki immunosupresyjne⁹ i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę dożylnie do czasu uzyskania poprawy klinicznej.

¹ ASTCT = Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*). Premedykacja może maskować gorączkę, dlatego jeśli objawy kliniczne odpowiadają CRS należy przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania

² Jeśli CRS jest oporny na leczenie, należy rozważyć inne przyczyny, w tym limfohistiocytozę hemofagocytową (zespół hemofagocytowy)

³ Deksametazon należy podawać doustnie w dawce 10 mg co 6 godzin (lub w dawce równoważnej) do czasu wystąpienia poprawy klinicznej

⁴ W badaniu GO29781 tocilizumab był podawany dożylnie w dawce 8 mg/kg mc. (nieprzekraczającej 800 mg na infuzję) w sposób właściwy do leczenia objawów CRS

⁵ Jeśli po podaniu pierwszej dawki nie obserwuje się poprawy klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS, można podać dożylnie drugą dawkę 8 mg/kg mc. tocilizumabu w odstępie co najmniej 8 godzin (maksymalnie 2 dawki podczas jednego zdarzenia CRS). W trakcie każdego 6-tygodniowego okresu leczenia produktem leczniczym Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym całkowita liczba dawek tocilizumabu nie powinna przekraczać 3 dawek

⁶ Tlen o niskim przepływie zdefiniowany jako podaż tlenu z szybkością < 6 l/minutę

⁷ Dodatkowe informacje – patrz Tabela 1

Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.

⁸ Tlen o wysokim przepływie zdefiniowany jako podaż tlenu z szybkością ≥ 6 l/minutę

⁹ Riegler L i wsp. (2019)

Klasyfikacja i postępowanie w zespole neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

ICANS należy rozpoznawać na podstawie obrazu klinicznego (patrz punkt 4.4 ChPL). Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. W przypadku podejrzenia ICANS należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli poniżej.

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Stopień ^a	Sposób postępowania
Stopień 1. Wynik ICE^b 7-9 lub obniżony poziom świadomości przy zachowaniu zdolności do spontanicznego obudzenia się	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym i monitorować pacjenta pod kątem objawów toksyczności neurologicznej do czasu ustąpienia objawów ICANS.^{c,d} Zastosować leczenie wspomagające i rozważyć konsultację i badanie neurologiczne. Rozważyć podanie deksametazonu w pojedynczej dawce 10 mg, jeśli pacjent nie przyjmuje innych kortykosteroidów. Rozważyć podanie przeciwdrgawkowego produktu leczniczego pozbawionego działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w celu profilaktyki drgawek.
Stopień 2. Wynik ICE^b 3-6 lub obniżony poziom świadomości przy zachowaniu zdolności do obudzenia się po usłyszeniu głosu	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym i monitorować pacjenta pod kątem objawów toksyczności neurologicznej do czasu ustąpienia objawów ICANS.^{c,d} Zastosować leczenie wspomagające i rozważyć konsultację i badanie neurologiczne. Leczyć deksametazonem w dawce 10 mg podawanej dożylnie co 6 godzin, jeśli pacjent nie przyjmuje innych kortykosteroidów, do czasu zmniejszenia objawów do stopnia 1, a następnie stopniowo zmniejszyć dawkę. Rozważyć podanie niesedatywnego produktu leczniczego przeciwdrgawkowego (np. lewetyracetamu) w celu profilaktyki drgawek.
Stopień 3. Wynik ICE^b 0-2 lub obniżony poziom świadomości przy zachowaniu zdolności do obudzenia się w odpowiedzi na bodziec dotykowy lub jakiegokolwiek napad drgawkowy, który szybko ustępuje, lub ogniskowy/miejscowy obrzęk widoczny w badaniach neuroobrazowych	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym i monitorować pacjenta pod kątem objawów toksyczności neurologicznej do czasu ustąpienia objawów ICANS.^{d,e} Zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię, i rozważyć konsultację i badanie neurologiczne. Leczyć deksametazonem w dawce 10 mg podawanej dożylnie co 6 godzin, jeśli pacjent nie przyjmuje innych kortykosteroidów, do czasu zmniejszenia objawów do stopnia 1, a następnie stopniowo zmniejszyć dawkę. Rozważyć podanie niesedatywnego produktu leczniczego przeciwdrgawkowego w celu profilaktyki drgawek do czasu ustąpienia objawów ICANS. W razie potrzeby w celu leczenia napadów drgawkowych zastosować lek przeciwdrgawkowy. W przypadku nawracających objawów ICANS stopnia 3 należy rozważyć trwałe zakończenie leczenia produktem leczniczym Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym.

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.

Stopień 4.	Należy trwale zakończyć podawania produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym.
Wynik ICE ^b wynosi 0 lub pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga silnych lub powtarzalnych bodźców dotykowych, lub występują przedłużone (>5 min.) napady drgawkowe zagrażające życiu, lub napady powtarzające się bez powrotu do stanu wyjściowego, lub głębokie ogniskowe osłabienie motoryczne, lub rozlany obrzęk mózgu w badaniach neuroobrazowych	Zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię, i rozważyć konsultację i badanie neurologiczne. Leczyć deksametazonem w dawce 10 mg podawanej dożylnie co 6 godzin, jeśli pacjent nie przyjmuje innych kortykosteroidów, do czasu zmniejszenia objawów do stopnia 1, a następnie stopniowo zmniejszyć dawkę. Alternatywnie rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg na dobę podawanej dożylnie przez 3 dni, do czasu zmniejszenia objawów, następnie postępować jak opisano powyżej. Rozważyć podanie niesedatywnego produktu leczniczego przeciwdrgawkowego w celu profilaktyki drgawek do czasu ustąpienia objawów ICANS. W razie potrzeby w celu leczenia napadów drgawkowych zastosować lek przeciwdrgawkowy.

^a Kryteria klasyfikacji zgodne z konsensem przyjętym przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ASTCT)

^b Jeśli pacjent jest wybudzony i jest w stanie wykonać ocenę encefalopatii immunologicznych komórek efektorowych (ang. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE), należy wziąć pod uwagę: orientację (orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty); nazewnictwo (potrafi nazwać 3 przedmioty, np. wskazać na zegar, długopis, guzik = 3 punkty); wykonywanie poleceń: (np. „pokaż mi 2 palce” lub „zamknij oczy i wystaw język” = 1 punkt); umiejętność pisania (umiejętność pisania prostego zdania = 1 punkt) oraz uwagę (liczy wstecz od 100 co dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4 ICANS) = 0 punktów.

^c Przed podjęciem decyzji o wstrzymaniu podawania produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym należy rozważyć rodzaj toksyczności neurologicznej.

^d W celu uzyskania zaleceń na temat wznowienia podawania produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym po opóźnieniu przyjęcia lub pominięciu dawki patrz punkt *Opóźnienie lub pominięcie dawki*.

^e Przed wznowieniem podawania produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie farmakokinetyki nie uważa się, że dostosowanie dawki jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie farmakokinetyki nie uważa się, że dostosowanie dawki jest konieczne (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.	
	Sposób podawania Dawki 5 mg i 45 mg należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Wstrzyknięcie należy wykonywać podskórnie w tkankę brzucha lub uda, zmieniając przy każdej dawce miejsce wstrzyknięcia i nigdy w miejscach, gdzie występują tatuaże, znamiona lub blizny, ani w miejscach, gdzie skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, tkliwa, twarda lub uszkodzona.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Identyfikowalność</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. <u>Zespół uwalniania cytokin (CRS)</u> U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym wystąpił CRS, w tym reakcje zagrażające życiu (patrz punkt 4.8 ChPL). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały gorączkę, niedociśnienie i hipoksję. Zdarzenia CRS występowały głównie w Cyklu 1 i były głównie związane z podaniem dawki w Dniu 1. i 8. Najczęściej zgłaszanymi objawami przedmiotowymi oraz podmiotowymi CRS u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym, u których wystąpiły zdarzenia CRS dowolnego stopnia według ASTCT 2019 (36 pacjentów), były gorączka, niedociśnienie, hipoksja, dreszcze, tachykardia i ból głowy. U pacjentów należy zastosować premedykację w postaci kortykosteroidów, leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych co najmniej w trakcie trwania Cyklu 1. Przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS. Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast zwrócił się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS w dowolnym momencie. Zgodnie ze wskazaniami, lekarze prowadzący powinni wdrożyć leczenie podtrzymujące, tocilizumab i (lub) kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 ChPL). <u>Ciężkie zakażenia</u> U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym wystąpiły ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, COVID-19 oraz posocznica, spośród których część stanowiły zdarzenia zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Po podaniu produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym u pacjentów obserwowano występowanie gorączki neutropenicznej. Nie należy podawać produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym w czasie trwania aktywnego zakażenia. Należy zachować ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym u pacjentów, u których w przeszłości występowały nawracające lub przewlekłe zakażenia (np. przewlekłe, aktywne zakażenia wirusem Epsteina-Barr), z chorobami współistniejącymi, które mogą predysponować do zakażeń lub u których w przeszłości w znacznym stopniu zastosowano leczenie immunosupresyjne. Profilaktycznie należy podać pacjentom produkty lecznicze przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i (lub) przeciwgrzybicze, w zależności od potrzeb. Przed podaniem i po podaniu produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów zakażenia i odpowiednio leczyć. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej należy ocenić pacjentów pod kątem objawów zakażenia i zastosować antybiotyki, płyny oraz inne leczenie podtrzymujące zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym wystąpiły przypadki ICANS, w tym ciężkie i zagrażające życiu reakcje. Początek objawów ICANS może występować jednocześnie z CRS, po ustąpieniu objawów CRS lub pomimo braku objawów CRS. Objawy ICANS zgłaszane w badaniach klinicznych obejmowały stan splątania, letarg, encefalopatię, obniżony poziom świadomości i zaburzenia pamięci. Większość przypadków wystąpiło w trakcie Cyklu 1.

Po podaniu produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych ICANS. Należy poinformować pacjentów, aby w razie wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych w dowolnym momencie, zgłosili się po pilną pomoc medyczną (patrz poniżej Karta pacjenta).

Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności w czasie prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie ciężkich bądź potencjalnie niebezpiecznych maszyn (lub unikanie tych czynności w razie wystąpienia objawów) (patrz punkt 4.7 ChPL).

W przypadku wystąpienia pierwszych objawów podmiotowych i przedmiotowych ICANS, należy postępować zgodnie z wytycznymi zawartymi w Tabeli 5. Leczenie produktem leczniczym Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym należy wstrzymać lub trwale zakończyć, zgodnie z zaleceniami.

Limfohistiocytoza hemofagocytowa

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lunsumio zgłaszano występowanie limfohistiocytozy hemofagocytowej (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH), w tym przypadki zakończone zgonem. HLH jest zagrażającym życiu zespołem objawiającym się gorączką, powiększeniem wątroby i niedoborami krwinek. Jeśli objawy CRS są nietypowe lub długotrwałe, należy rozważyć wystąpienie HLH. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych HLH (patrz punkt 4.2). W przypadku podejrzenia HLH należy przerwać podawanie produktu leczniczego Lunsumio i rozpocząć leczenie HLH.

Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu *tumour flare*)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym zgłaszano występowanie zaostrzenia objawów nowotworu (reakcji typu *tumour flare*) (patrz punkt 4.8 ChPL). Objawy obejmowały pojawienie się nowych lub pogorszenie istniejących wysięków opłucnowych, ból w określonym miejscu oraz obrzęk w miejscach występowania zmian chłoniakowych i zapalenie guza. Na podstawie mechanizmu działania produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym, zaostrzenie objawów nowotworu jest prawdopodobnie spowodowane napływem limfocytów T do miejsc występowania nowotworu po podaniu produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym.

Nie zidentyfikowano specyficznych czynników ryzyka zaostrzenia objawów nowotworu, jednak istnieje zwiększone ryzyko pogorszenia stanu zdrowia i zachorowalności z powodu efektu masy, który jest zjawiskiem wtórnym do zaostrzenia objawów nowotworu u pacjentów z masywnymi guzami zlokalizowanymi w pobliżu dróg oddechowych i (lub) ważnego narządu. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym należy monitorować i oceniać zaostrzenia objawów nowotworu w kluczowych lokalizacjach anatomicznych.

Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym zgłaszano występowanie TLS (patrz punkt 4.8 ChPL). Przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Jeśli właściwe, profilaktycznie należy stosować leczenie przeciw hiperurykemii (np. allopurinol, rasbirykazę). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów TLS, szczególnie pacjentów z dużą masą guza lub guzami o szybkiej proliferacji oraz pacjentów z osłabioną czynnością nerek. Należy monitorować u pacjentów parametry chemiczne krwi i w przypadku wystąpienia nieprawidłowości należy podjąć natychmiastowe działania.

Immunizacja

Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.	
	Podczas leczenia produktem leczniczym Lunsumio we wstrzyknięciu podskórnym nie należy podawać żywych i (lub) żywych atenuowanych szczepionek. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów, którzy w ostatnim czasie przyjęli żywe szczepionki. <u>Karta pacjenta</u> Lekarz przepisujący lek musi omówić z pacjentem ryzyko związane z terapią produktem leczniczym Lunsumio. Należy przekazać pacjentowi kartę pacjenta i poinstruować, aby nosił ją zawsze przy sobie. Karta pacjenta zawiera opis często występujących objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS oraz ICANS, w tym instrukcje kiedy pacjent powinien zwrócić się po pomoc medyczną. <u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu</u> Ten produkt leczniczy zawiera polisorbát 20. Każda fiolka produktu leczniczego Lunsumio 5 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera 0,3 mg polisorbátu 20, a każda fiolka produktu leczniczego Lunsumio 45 mg roztwór do wstrzykiwań zawiera 0,6 mg polisorbátu 20, co odpowiada stężeniu 0,6 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Produkt leczniczy Lunsumio musi być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego posiadającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych, z odpowiednim wsparciem medycznym w celu opanowania ciężkich reakcji, takich jak zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>, CRS) i zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>, ICANS) (patrz poniżej i punkt 4.4 ChPL). Przed podaniem produktu leczniczego istotne jest, aby sprawdzić etykietę produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać farmaceutyczna (do podawania dożylnego lub podskórnego w ustalonej dawce), zgodnie z zaleconym schematem dawkowania. Produkt leczniczy Lunsumio do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być stosowany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym.

5.1.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Lunsumio podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych nie jest objęty refundacją (MZ 17/03/2026).

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym
chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych nie podlegał ocenie przed AOTMiT. Poniżej zaprezentowano wyniki oceny produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci infuzji dożylnych.

Tabela 22. Rekomendacje AOTMiT dla produktu leczniczego Lunsumio.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2024 z dnia 19.02.2024 r. (AOTMiT SRP Lunsumio 13/2024)	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Lunsumio (mosunetuzumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1, fiol. 30 ml, kod GTIN: 07613326061087, • Lunsumio (mosunetuzumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg, 1, fiol. 1 ml, kod GTIN: 07613326061001, w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85). Główne argumenty decyzji: • Niska jakość badań klinicznych. • Wysoko niepewne przedstawione analizy ekonomiczne. • Niesatysfakcjonujące korzyści zdrowotne w stosunku do kosztów leczenia.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 14/2024 z dnia 22.02.2024 r. (AOTMiT RP Lunsumio 14/2024)	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Ocena dotyczy produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab, MOS) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia FL, w tym przeciwciało anty-CD20 i lek alkilujący. W 2023 r. Lunsumio w tożsamym wskazaniu był poddany ocenie przez Agencję w ramach technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) jednak ostatecznie nie znalazł się na wykazie TLI ponieważ jak wówczas wskazano w zbiorczym podsumowaniu wyników „wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest wysoką niepewnością – poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania”. W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki jednego badania jednoramiennego GO29781, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo MOS u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, a także wyniki ujętego w abstrakcie konferencyjnym McGough porównania pośredniego MOS z leczeniem standardowym stosowanym w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD; dane z rejestru Flatiron Health). W badaniu GO29781 nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do kolejnej linii leczenia (TTNT), a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 17,9 miesiąca w abstrakcie McGough dla RWD wskazano na osiągnięcie mediany PFS 10,1 miesiąca oraz TTNT 19,4 miesiąca. Wyniki ujęte McGough wskazują na korzyść kliniczną ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej (stosowanie MOS

vs RWD wpływa na całkowitą odpowiedź na leczenie (MOS 60% vs RWD 33%), a także na czas przeżycia całkowitego (HR: 0,43 (95%CI: 0,19 do 0,94)).

Analizę kliniczną charakteryzują liczne ograniczenia, do najważniejszych należy zaliczyć brak badań RCT bezpośrednio porównujących skuteczność MOS z komparatorami, przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące komparatora [utajniono] a także to, iż jedyne włączone do analizy badanie jest próbą kliniczną bez randomizacji i grupy kontrolnej oraz bez zaślepienia.

Przy zastosowaniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, oszacowane współczynniki ICUR znajdują się [utajniono] o refundacji.

Pod uwagę wzięto również wnioski płynące z analizy wpływu na budżet, które wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie prowadzić do [utajniono] wydatków płatnika publicznego, które w 2-letnim horyzoncie analizy w wariancie z RSS oszacowano na: [utajniono] w I roku i [utajniono] II roku refundacji. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących wielkości populacji docelowej, a także kształtowaniem się udziałów w rynku analizowanych leków.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Lunsumio w leczeniu FL 1-3A przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania mosunetuzumabu odnaleziono na stronach: AWMSG/AWTTC (AWMSG/AWTTC 2022), CADTH (CADTH/CDA-AMC 2025, CADTH/CDA-AMC 2025a),

HAS (HAS 2023), IQWiG (IQWiG 2022), NCPE (NCPE 2025), NICE (NICE 2023, NICE 2025), SMC (SMC 2023). Produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknień podskórnych dotyczyły wyłącznie dokumenty opublikowane przez CADTH (CADTH/CDA-AMC 2025), NICE (NICE 2025), jednak oceny te nie są zakończone. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 28 kwietnia 2026 r.

Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Lunsumio.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Oceny dotyczące produktu leczniczego Lunsumio w podaniu s.c.				
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)		ocena w toku	Wskazanie: Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/ opornego FL, u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia systemowego. Spodziewana data zakończenia oceny: po 4 czerwca 2026 r.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)		ocena w toku	Wskazanie: Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/ opornego FL, u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia. Spodziewana data zakończenia oceny: nieznaną
Oceny dotyczące produktu leczniczego Lunsumio w podaniu i.v.				
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2025	negatywna	Wskazanie: Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/ opornego FL, u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia systemowego.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2023	negatywna	Wskazanie: Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/ opornego FL, u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia systemowego.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2023	negatywna	Wskazanie: Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/ opornego FL, u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia systemowego.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2023	negatywna	Wskazanie: Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/ opornego FL, u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia systemowego.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	2022	pozytywna	Wskazanie: Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/ opornego FL, u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia systemowego.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	2022	ocena wstrzymana	Wskazanie: Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/ opornego FL, u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia systemowego. Ocena wstrzymana z uwagi na proces oceny przed NICE.

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)		ocena w toku	Wskazanie: Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/ opornego FL, u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia systemowego. Spodziewana data zakończenia oceny: po 4 czerwca 2026 r.

W 2025 r. irlandzka agencja NCPE wydała negatywną rekomendację dla finansowania leku Lunsumio w ocenianym wskazaniu. Jak podkreślono, mimo że dane z badania rejestracyjnego GO29781) wskazywały na wysoki odsetek i trwałość osiągniętych odpowiedzi na leczenie, głównym problemem zidentyfikowanym przez NCPE był brak bezpośrednich badań porównawczych ze standardowymi terapiami stosowanymi w Irlandii w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chłoniaka grudkowego. Przedstawione przez firmę niezakotwiczone porównania pośrednie (z ang. *unanchored Indirect Treatment Comparisons, ITC*) zostały ocenione jako metodologicznie niewystarczające do wykazania przewagi klinicznej mosunetuzumabu nad stosowanymi komparatorami. W opinii NCPE analiza ta nie dowiodła w sposób jednoznaczny, że oceniany lek jest co najmniej tak samo skuteczny lub skuteczniejszy niż obecny standard opieki. Wyniki analizy ekonomicznej zostały ocenione jako wysoce niepewne, co wynikało z ograniczeń dowodów klinicznych (NCPE 2025).

Eksperti brytyjskiego NICE wskazywali, że opcje terapeutyczne dla wnioskowanej populacji pacjentów tj. chorych na nawrotowego/ opornego FL, u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia systemowego są ograniczone oraz że nie istnieje określony standard postępowania. Pomimo, iż podkreślono, że dowody z badania klinicznego GO29781 wskazują, że mosunetuzumab skutecznie zahamowuje szybkie pogarszanie się stanu pacjentów (poprzez osiągnięcie wysokiego odsetka odpowiedzi całkowitej na leczenie oraz wydłużenie czasu do progresji choroby), to w ocenie ekspertów metodologia próby uniemożliwia przeprowadzenie bezpośredniego porównania z placebo lub innymi opcjami terapeutycznymi. Wnioskodawca przedłożył wyniki porównania pośredniego (ze skojarzeniami rytuksymab + lenalidomid oraz rytuksymab + bendamustyna), jednak zostały one uznane za mało wiarygodne. Dodatkowo oceniana technologia lekowa jest nieefektywna kosztowo, a przedstawione analizy ekonomiczne są wysoce niepewne (NICE 2023). Waliska agencja AWMSG/AWTTC wstrzymała ocenę z uwagi na proces oceny przed NICE (AWMSG/AWTTC 2022).

W rekomendacji SMC podkreślono, że w badaniu klinicznym GO29781 wykazano, że leczenie mosunetuzumabem związane było z uzyskaniem wskaźnika całkowitej odpowiedzi wynoszącym 60%. Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę dotyczące kosztów leczenia w odniesieniu do korzyści zdro-

wotnych nie było wystarczające, a ponadto nie przedstawiono dostatecznie wiarygodnej analizy klinicznej i ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC (*SMC 2023*).

Francuska agencja HTA wskazała, że w trakcie tworzenia rekomendacji wzięto pod uwagę: brak solidnych danych potwierdzających skuteczność leku Lunsumio umożliwiającą ocenę efektu ilościowego we wnioskowanym wskazaniu, jako że jedyne dostępne dane pochodzą z badania fazy I/Ib i badania bez grupy kontrolnej fazy I/II (GO29781); brak możliwości porównania z alternatywnymi opcjami leczenia w oparciu o przedłożone porównanie pośrednie, charakteryzujące się w opinii agencji błędami oraz brakiem porównania z innymi technologiami alternatywnymi, które w opinii ekspertów HAS było możliwe do przeprowadzenia; profil bezpieczeństwa leku (zwiększona częstość zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia oraz poważnych zdarzeń niepożądanych). Przyznano ocenę SMR: niewystarczający i ASMR: nie dotyczy (*HAS 2023*).

Niemiecka agencja IQWiG prowadziła swoją ocenę zgodnie z procedurą właściwą dla leków sierocych. W ocenie zakresu dodatkowych korzyści i znaczenia dowodów dotyczących mosunetuzumabu według ustaleń G-BA podsumowano, że istnieje przypuszczenie dotyczące niewymiernych dodatkowych korzyści, ponieważ dane naukowe pochodzące z badania klinicznego GO29781 nie pozwalają na ich ilościowe określenie (*IQWiG 2022*).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wnioskowana populacja docelowa dla produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknień podskórnych jest tożsama do aktualnie obowiązującej w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (załącznik B.12.FM.) dla produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci infuzji dożylniej. Z uwagi na powyższe jako adekwatny komparator należy wskazać mosunetuzumab w monoterapii podawany w postaci infuzji dożylniej.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Ponieważ ocena dotyczy porównania dwóch postaci leku – wykazanie nie gorszej farmakokinetyki jest pierwszym i podstawowym elementem oceny nowej formy leku, przy założonych kryteriach niegorszej farmakokinetyki (PKNI, z ang. *pharmacokinetic non-inferiority*).

Zarówno EMA, jak i FDA wskazują, że złotym standardem oceny terapii onkologicznych jest ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*), jako iż OS stanowi uniwersalny punkt końcowy, umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jednak jest to punkt końcowy, którego pełna (ostateczna) ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w ramach oceny przedrejestracyjnej z uwagi na zbyt długi okres obserwacji wymagany do wystąpienia odpowiednio dużej liczby zgonów i/lub też wyniki mogą być komplikowane przez kolejne, liczne linie leczenia u obserwowanych pacjentów. Efektywność kliniczna nowych terapii przeciwnowotworowych może zatem być i w praktyce niejednokrotnie jest początkowo wykazywana na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych innych niż OS. W wytycznych EMA (EMA 2017) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) czy odpowiedź na leczenie. Ponieważ FL w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, ale o wieloletnim przebiegu, głównymi celami terapii są kontrola choroby (odpowiedź na leczenie, w tym wystąpienie lepiej rokującej całkowitej odpowiedzi na leczenie i wydłużenie czasu do progresji), co prowadzi do wydłużenia przeżycia pacjenta wraz z poprawą jego jakości.

Z uwagi na powyższe do oceny mosunetuzumabu wybrano przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby. Dodatkowo wśród ocenianych punktów końcowych należy uwzględnić odpowiedź na leczenie (w tym przede wszystkim całkowitą odpowiedź na leczenie oraz obiektywną odpowiedź, czyli całkowitą i częściową). Jako elementy oceny odpowiedzi na leczenie należy uwzględnić także czas do wystąpienia odpowiedzi /odpowiedzi całkowitej oraz czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. *duration of response*)/odpowiedzi całkowitej (DOCR, z ang. *duration of complete response*).

Eksperti EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić także ocenę punktów końcowych klasyfikowanych jako PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), które

umożliwiają pełniejszą ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia na chorego, uwzględniając jego perspektywę i postrzeganie choroby oraz jakość życia. Pod uwagę należy szczególnie wziąć punkty końcowe oceniane za pomocą zwalidowanych narzędzi/kwestionariuszy (EMA 2017, EMA 2016).

Istotna jest również ocena bezpieczeństwa stosowania terapii – częstość, rodzaj i nasilenie i rodzaj odnotowywanych AEs, ocena poszczególnych AEs, AEs prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu, ocena oznak życiowych i parametrów laboratoryjnych.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 24. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Farmakokinetyka	-	Krytyczny	Ocena dotyczy porównania dwóch postaci leku – wykazanie nie gorszej farmakokinetyki jest pierwszym i podstawowym elementem oceny nowej formy leku
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	FL w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	- Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; - związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po kolejnych liniach leczenia oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; - związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz kontrola choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	FL jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogor-

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
			szenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe, w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 25. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	• potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego • wiek 18 lat i powyżej • stan sprawności według ECOG 0-1 • zastosowanie uprzednio co najmniej 2 linii leczenia chłoniaka grudkowego • zastosowanie uprzednio przeciwciała anty-CD20 i leku alkilującego	• obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	• mosunetuzumab (MOS SC) w monoterapii podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych	• dawkowanie niezgodne z ChPL Lunsumio • mosunetuzumab stosowany w skojarzeniu

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	• mosunetuzumab (MOS IV) w monoterapii podawany w postaci infuzji dożylniej	• dawkowanie niezgodne z ChPL Lunsumio • mosunetuzumab stosowany w skojarzeniu
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	• farmakokinetyka • skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), jakość życia • bezpieczeństwo	• parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (farmakokinetyki, skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe / uaktualnione wyniki lub wyniki dla poszukiwanej interwencji dla badań pełnotekstowych	• badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne • badania eksperymentalne wczesnych faz I • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić

z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Lunsumio w monoterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Lunsumio podawanym w postaci wstrzyknięć podskórnych jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Lunsumio podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na chłoniaka grudkowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Lunsumio w mo-

noterapii podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia chłoniaka grudkowego. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstotliwości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, poczynwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 26. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
<i>National Comprehensive Cancer Network, 2026 (NCCN 3.2026)</i>	<u>Siła zaleceń:</u> 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. 2A – w oparciu o dowody niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa. 2B – w oparciu o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus, że interwencja jest właściwa. 3 – w oparciu o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do tego, czy interwencja jest właściwa.
<i>European Society For Medical Oncology (ESMO), 2025 r. (ESMO 2025)</i>	- I- Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności - II- Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością - III- Prospektywne badania kohortowe - IV- Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne <u>Siła rekomendacji:</u> - A- Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane - B- Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane - C- Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)
<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), 2025 r. (DGHO 2025)</i>	–

10.2 Opis komparatora – mosunetuzumab i.v.

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Lunsumio z dnia 17 listopada 2025 r. (*ChPL Lunsumio 2025*).

Tabela 27. Opis komparatora – mosunetuzumab i.v.

Opis komparatora –mosunetuzumab i.v.	
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu EU/1/22/1649/001 EU/1/22/1649/002
	Daty Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 czerwca 2022 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2024 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 17 listopada 2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe; pozostałe leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne
Kod ATC	L01XC
Dostępne preparaty	Lunsumio 1 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Lunsumio 30 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Mosunetuzumab jest bispecyficznym angażującym komórki T przeciwciałem anty-CD20/CD3 skierowanym przeciwko komórkom B wykazującym ekspresję CD20. Jest agonistą warunkowym; ukierunkowaną śmierć komórek B obserwuje się tylko przy jednoczesnym wiązaniu się z komórkami CD20 na komórkach B i CD3 na komórkach T. Zaangażowanie obu ramion mosunetuzumabu skutkuje utworzeniem synapsy immunologicznej pomiędzy docelową komórką B i cytotoksyczną ko-

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Opis komparatora –mosunetuzumab i.v.

mórką T, prowadząc do aktywacji komórek T. Następujące po tym ukierunkowane uwalnianie perforyny i granzymów z aktywowanych komórek T przez synapsę immunologiczną indukuje lizę komórek B, prowadząc do śmierci komórki.

Produkt leczniczy Lunsumio powoduje zmniejszenie liczby komórek B (określone jako liczbę komórek B CD9 < 0,07 x 10⁹/l) i hipogammaglobulinemię (określoną jako poziom IgG < 500 mg/dl).

Właściwości farmakokinetyczne

Zgodnie z farmakokinetyką (PK) w badanym zakresie dawek od 0,05 do 60 mg narażenie na mosunetuzumab zwiększało się w przybliżeniu w sposób proporcjonalny do dawki. Farmakokinetykę populacyjną po dożylnym podaniu produktu leczniczego Lunsumio opisano za pomocą dwukompartimentowego modelu farmakokinetycznego z klirensiem zależnym od czasu, który określono jako parametr, którego wartość maleje do stanu równowagi w stanie stacjonarnym (CL_{ss}) od wartości wyjściowej (CL_{base}) na początku leczenia zgodnie z przejściowym okresem półtrwania wynoszącym 16,3 dnia. Zaobserwowano umiarkowaną do dużej zmienność farmakokinetyczną dla mosunetuzumabu, którą charakteryzowała zmienność międzyosobnicza (ang. *inter-individual variability*, IIV) wynosząca od 18% do 86% współczynnika zmienności (ang. *coefficient of variation*, CV) dla parametrów farmakokinetycznych mosunetuzumabu: IIV oszacowano dla CL_{base} (63% CV), objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (31% CV), objętości dystrybucji kompartmentu obwodowego (25% CV), CL_{ss} (18% CV) i przejściowego okresu półtrwania (86% CV).

Po pierwszych dwóch cyklach (tj. 42 dniach) podawania produktu leczniczego Lunsumio, stężenie w surowicy osiągnęło C_{max} pod koniec dawkowania produktu leczniczego Lunsumio w infuzji dożylniej w dniu 1. cyklu 2. ze średnim stężeniem maksymalnym wynoszącym 17,9 µg/ml i %CV wynoszącym 49,6%. Całkowite średnie AUC narażenie na mosunetuzumab w czasie dwóch cykli (42 dni) wynosiło 126 dzień•µg/ml, a %CV wynosił 44,4%.

Wchłanianie

Produkt leczniczy Lunsumio jest podawany dożylnie.

Dystrybucja

Po dożylniej infuzji produktu leczniczego Lunsumio centralna objętość dystrybucji mosunetuzumabu oszacowana dla populacji wynosi 5,49 l. Nie przeprowadzono badań nad stopniem wiązania z białkami, ponieważ mosunetuzumab jest przeciwciałem.

Metabolizm

Szlak metaboliczny mosunetuzumabu nie został bezpośrednio zbadany. Podobnie jak w przypadku innych leków o strukturze białkowej oczekuje się, że mosunetuzumab na drodze katabolizmu będzie podlegał rozkładowi do małych peptydów i aminokwasów.

Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji, szacowany średni CL_{ss} i klirens na początku leczenia (CL_{base}) wynosiły odpowiednio 1,08 l/dobę i 0,584 l/dobę. Szacowany końcowy okres półtrwania wynosił 16,1 dnia w stanie stacjonarnym na podstawie szacowanego modelu farmakokinetyki populacji. Wyniki uzyskane w badaniu GO29781 wskazują, że stężenie mosunetuzumabu w surowicy osiąga wartość C_{max} pod koniec infuzji dożylniej i zmniejsza się w sposób dwuwykładniczy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę mosunetuzumabu na podstawie analizy farmakokinetyki populacji z udziałem pacjentów w wieku 19-96 lat (n=439). Nie zaobserwowano istotnej klinicznie różnicy w farmakokinetyce mosunetuzumabu u pacjentów w tej grupie wiekowej.

Masa ciała

Podobnie jak w przypadku innych leków o strukturze białkowej, masa ciała była pozytywnie skorelowana z szacowanym klirensiem i objętością dystrybucji mosunetuzumabu. Jednakże, na podstawie analizy zależności między narażeniem a odpowiedzią oraz marginesów narażenia klinicznego, biorąc pod uwagę narażenie u pacjentów o masie ciała zarówno „małej” (< 50 kg) oraz „dużej” (≥ 112 kg), nie jest wymagane dostosowanie dawki ze względu na masę ciała pacjenta.

Płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, klirens mosunetuzumabu w stanie stacjonarnym jest nieznacznie mniejszy u kobiet (~13%) w porównaniu z mężczyznami. Na podstawie analizy zależności między narażeniem a odpowiedzią nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od płci.

Rasa

Nie stwierdzono, aby rasa (azjatycka lub inna niż azjatycka) była czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę mosunetuzumabu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu określenia wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mosunetuzumabu. Oczekuje się, że eliminacja nerkowa niezmienionego mosunetuzumabu, przeciwciała monoklonalnego IgG, będzie niewielka i nie będzie miała większego znaczenia.

Populacyjna analiza PK mosunetuzumabu wykazała, że klirens kreatyniny (CrCl) nie wpływa na farmakokinetykę mosunetuzumabu. Farmakokinetyka mosunetuzumabu u pacjentów z łagodnymi (CrCl 60 do 89 ml/min, n=178) lub umiarkowanymi (CrCl 30 do 59 ml/min, n=53) zaburzeniami czynności nerek była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CrCl ≥ 90 ml/min, n=200). Dane farmakokinetyczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 15 do 29 ml/min) są ograniczone (n=1), dlatego nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania. Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i (lub) dializowanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specyficznych badań w celu określenia wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę mosunetuzumabu. IgG są eliminowane głównie poprzez katabolizm wewnątrzkomórkowy i nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały na klirens mosunetuzumabu.

Analiza PK mosunetuzumabu w populacji wykazała, że zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę mosunetuzumabu. Farmakokinetyka mosunetuzumabu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > GGN do 1,5 x GGN lub aktywność AspAT > GGN, n=53) była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (n=384). Liczba pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczona (stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5-3x GGN, jakkolwiek wartość aktywności AspAT, n=2) i nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki mosunetuzumabu w populacji dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat).

Opis komparatora – mosunetuzumab i.v.

Wskazanie

Produkt leczniczy Lunsumio w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.

Dawkowanie

Profilaktyka i premedykacja

Produkt leczniczy Lunsumio należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje na temat zalecanej premedykacji w przypadku CRS i reakcji związanych z infuzją.

Premedykacja, którą należy zastosować u pacjentów przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio w infuzji:

Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Sposób podawania
Cykle 1 i 2: wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy podawane dożylnie: 20 mg deksame- tazonu lub 80 mg metyloprednizolonu	Zakończyć podawanie na co najmniej 1 godzinę przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio
Cykle 3 i kolejne: pacjenci, u których przy podaniu po- przednich dawek wystąpił CRS jakiegokolwiek stopnia	Leki przeciwhistaminowe: 50-100 mg chlorowodorku difendyraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego	Zakończyć podawanie na co najmniej 30 minut przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio
	Leki przeciwgorączkowe: 500-1000 mg paracetamolu	

Dawkowanie i sposób poda-
wania

Zalecane dawki produktu leczniczego Lunsumio dla każdego 21-dniowego cyklu przedstawiono w tabeli poniżej.

Dawka produktu leczniczego Lunsumio dla pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym:

Dzień leczenia	Dawka produktu leczniczego Lunsumio	Czas trwania infuzji
	Dzień 1.	1 mg
Cykl 1	Dzień 8.	2 mg
	Dzień 15.	60 mg
		W cyklu 1 infuzję produktu leczniczego Lunsumio należy podawać przez minimum 4 godziny
Cykl 2	Dzień 1.	60 mg
Cykl 3 i kolejne	Dzień 1.	30 mg
		Jeśli infuzje były dobrze tolerowane podczas cyklu 1, kolejne infuzje produktu leczniczego Lunsumio mogą być podawane w ciągu 2 godzin

Czas trwania leczenia

Produkt leczniczy Lunsumio należy podawać przez 8 cykli, o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby.

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Opis komparatora – mosunetuzumab i.v.

Pacjenci, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, nie wymagają podania więcej niż 8 cykli. Pacjenci, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie lub którzy jako odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Lunsumio osiągnęli stabilny stan choroby po podaniu 8 cykli, powinni otrzymać dodatkowe 9 cykli leczenia (łącznie 17 cykli), o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli podanie którejkolwiek dawki w cyklu 1. zostanie opóźnione o czas dłuższy niż 7 dni, przed wznowieniem zaplanowanego schematu leczenia należy powtórzyć poprzednią tolerowaną dawkę.

Jeśli pomiędzy cyklem 1. a cyklem 2. nastąpi przerwa w podawaniu leku, która skutkuje okresem bez leczenia trwającym ≥ 6 tygodni, należy podać produkt leczniczy Lunsumio w dawce 1 mg w dniu 1., w dawce 2 mg w dniu 8., a następnie wznowić zaplanowane dawkowanie w cyklu 2. od dawki 60 mg w dniu 15.

Jeśli pomiędzy którymkolwiek cyklem począwszy od cyklu 3. nastąpi przerwa w podawaniu leku, która skutkuje okresem bez leczenia trwającym ≥ 6 tygodni, należy podać produkt leczniczy Lunsumio w dawce 1 mg w dniu 1., w dawce 2 mg w dniu 8., a następnie wznowić planowany schemat leczenia od dawki 30 mg w dniu 15.

Modyfikacje dawki

U pacjentów, u których wystąpiły reakcje stopnia 3. i 4. (np. ciężkie zakażenie, zaostrzenie objawów nowotworu, zespół rozpadu guza) należy tymczasowo przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawów (patrz punkt 4.4 ChPL).

Zespół uwalniania cytokin

CRS należy rozpoznawać na podstawie obrazu klinicznego (patrz punkt 4.4 ChPL). Należy ocenić i leczyć inne przyczyny gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia, takie jak zakażenia lub posocznica. Pod względem klinicznym reakcje związane z infuzją (ang. *infusion related reactions*, IRR) mogą być nie do odróżnienia od objawów CRS. W przypadku podejrzenia CRS lub IRR należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w Tabeli 3.

Klasyfikacja CRS¹ i sposób postępowania:

Stopień CRS	Sposób postępowania z CRS ²	Następna planowa infuzja produktu leczniczego Lunsumio
Stopień 1 Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Jeśli CRS wystąpi w trakcie infuzji: - Należy przerwać infuzję i leczyć objawy. - Po ustąpieniu objawów należy ponownie rozpocząć infuzję z tą samą szybkością. - Przerwać aktualnie podawaną infuzję, jeśli objawy powrócą po ponownym podaniu.	Należy upewnić się, że objawy ustąpiły na co najmniej 72 godziny przed podaniem kolejnej infuzji. Należy rozważyć częstsze monitorowanie stanu pacjenta.
	Jeśli CRS wystąpi po podaniu infuzji: Należy leczyć objawy.	
	Jeśli CRS trwa powyżej 48 godzin po zastosowaniu leczenia objawowego: Należy rozważyć podanie deksametazonu ³ i (lub) tocilizumabu ^{4,5}.	

Opis komparatora – mosunetuzumab i.v.

Stopień 2 Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i (lub) niedociśnienie niewymagające podania leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych i (lub) niedotlenienie wymagające podania tlenu o niskim przepływie ⁶ przez kaniulę nosową lub przedmuchiwanie	Jeśli CRS wystąpi w trakcie infuzji: - Należy przerwać infuzję i leczyć objawy. - Po ustąpieniu objawów należy ponownie rozpocząć infuzję z 50% szybkością. - Przerwać aktualnie podawaną infuzję, jeśli objawy powrócą po ponownym podaniu. Jeśli CRS wystąpi po podaniu infuzji: - Należy leczyć objawy. Jeśli po zastosowaniu leczenia objawowego nie obserwuje się poprawy klinicznej: - Należy rozważyć podanie deksametazonu ³ i (lub) tocilizumabu ^{4,5}.	Należy upewnić się, że objawy ustąpiły na co najmniej 72 godziny przed podaniem kolejnej infuzji. Należy rozważyć odpowiednią maksymalizację premedykacji ⁷. Należy rozważyć infuzję kolejnej dawki z 50% szybkością, z częstszym monitorowaniem stanu pacjenta.
Stopień 3 Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i (lub) niedociśnienie wymagające podania leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych (z wazopresyną lub bez niej) i (lub) niedotlenienie wymagające podania tlenu o wysokim przepływie ⁸ przez kaniulę nosową, maskę tlenową, maskę tlenową z rezerwuarem lub maskę Venturiego	Jeśli CRS wystąpi w trakcie infuzji: - Należy przerwać aktualnie podawaną infuzję. - Należy leczyć objawy. - Podać deksametazon ³ i tocilizumab ^{4,5}. Jeśli CRS wystąpi po podaniu infuzji: - Należy leczyć objawy. - Należy podać deksametazon ³ i tocilizumab ^{4,5}. Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab: - Należy podawać alternatywne leki immunosupresyjne ⁹ i metyloprednizolon w dawce 1000 mg/dobę dożylnie do czasu uzyskania poprawy klinicznej.	Należy upewnić się, że objawy ustąpiły na co najmniej 72 godziny przed podaniem kolejnej infuzji. Należy podać kolejną infuzję w warunkach szpitalnych. Należy rozważyć odpowiednią maksymalizację premedykacji ⁷. Kolejną infuzję podać z 50% szybkością.
Stopień 4 Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i (lub) niedociśnienie wymagające podania kilku leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych (z wyjątkiem wazopresyny) i (lub) niedotlenienie wymagające podania tlenu pod dodatnim ciśnieniem (np. CPAP, BiPAP, intubacji i wentylacji mechanicznej)	Jeśli CRS wystąpi podczas lub po podaniu infuzji: - Należy trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Lunsumio. - Należy leczyć objawy. - Należy podać deksametazon ³ i tocilizumab ^{4,5}. Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab: - Należy podawać alternatywne leki immunosupresyjne ⁹ i metyloprednizolon w dawce 1000 mg/dobę dożylnie do czasu uzyskania poprawy klinicznej.	

1 – ASTCT = Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. American Society for Transplant and Cellular Therapy). Premedykacja może maskować gorączkę, dlatego jeśli objawy kliniczne odpowiadają CRS należy przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania; **2** – Jeśli CRS jest oporny na leczenie, należy rozważyć inne przyczyny, w tym limfohistiocytozę z erytrofagocytozą; **3** – Deksametazon należy podawać dożylnie w dawce 10 mg co 6 godzin (lub w dawce równoważnej) do czasu wystąpienia poprawy klinicznej; **4** – W badaniu GO29781 tocilizumab był podawany dożylnie w dawce 8 mg/kg mc. (nieprzekraczającej 800 mg na infuzję) w sposób właściwy do leczenia objawów CRS; **5** – Jeśli po podaniu pierwszej dawki nie obserwuje się poprawy klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS, można podać dożylnie drugą dawkę 8 mg/kg mc.

Opis komparatora –mosunetuzumab i.v.

tocilizumabu w odstępie co najmniej 8 godzin (maksymalnie 2 dawki podczas jednego zdarzenia CRS). W trakcie każdego 6-tygodniowego okresu leczenia produktem leczniczym Lunsumio całkowita liczba dawek tocilizumabu nie powinna przekraczać 3 dawek; **6** – Tlen o niskim przepływie zdefiniowany jako podaż tlenu z szybkością < 6 l/minutę; **7** – Dodatkowe informacje – patrz Tabela 1: Premedykacja, którą należy zastosować u pacjentów przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio w infuzji; **8** – Tlen o wysokim przepływie zdefiniowany jako podaż tlenu z szybkością ≥ 6 l/minutę; **9** – Riegler L i wsp. (2019)

Klasyfikacja i postępowanie w zespole neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

ICANS należy rozpoznawać na podstawie obrazu klinicznego (patrz punkt 4.4). Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. W przypadku podejrzenia ICANS należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w Tabeli 4.

Tabela 4 Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Stopień ^a	Sposób postępowania
Stopień 1 Wynik ICE^b 7-9 lub obniżony poziom świadomości przy zachowaniu zdolności do spontanicznego obudzenia się	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lunsumio i monitorować objawy toksyczności neurologicznej do czasu ustąpienia objawów ICANS. ^{c,d} Zastosować leczenie wspomagające i rozważyć konsultację i badanie neurologiczne. Rozważyć podanie deksametazonu w pojedynczej dawce 10 mg, jeśli pacjent nie przyjmuje innych kortykosteroidów. Rozważyć podanie przeciwdrgawkowego produktu leczniczego pozbawionego działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w celu profilaktyki drgawek.
Stopień 2 Wynik ICE^b 3-6 lub obniżony poziom świadomości przy zachowaniu zdolności do obudzenia się po usłyszeniu głosu	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lunsumio i monitorować objawy toksyczności neurologicznej do czasu ustąpienia objawów ICANS. ^{c,d} Zastosować leczenie wspomagające i rozważyć konsultację i badanie neurologiczne. Leczyć deksametazonem w dawce 10 mg podawanej dożylnie co 6 godzin, jeśli pacjent nie przyjmuje innych kortykosteroidów, do czasu zmniejszenia objawów do stopnia 1, a następnie stopniowo zmniejszyć dawkę. Rozważyć podanie niesedatywnego produktu leczniczego przeciwdrgawkowego (np. lewetyracetamu) w celu profilaktyki drgawek.
Stopień 3 Wynik ICE^b 0-2 lub obniżony poziom świadomości przy zachowaniu zdolności do obudzenia się w odpowiedzi na bodziec dotykowy lub jakikolwiek napad drgawkowy, który szybko ustępuje, lub ogniskowy/miejscowy obrzęk widoczny w badaniach neuroobrazowych	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Lunsumio i monitorować objawy toksyczności neurologicznej do czasu ustąpienia objawów ICANS. ^{d,e} Zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię, i rozważyć konsultację i badanie neurologiczne. Leczyć deksametazonem w dawce 10 mg podawanej dożylnie co 6 godzin, jeśli pacjent nie przyjmuje innych kortykosteroidów, do czasu zmniejszenia objawów do stopnia 1, a następnie stopniowo zmniejszyć dawkę. Rozważyć podanie niesedatywnego produktu leczniczego przeciwdrgawkowego w celu profilaktyki drgawek do czasu ustąpienia objawów ICANS. W razie potrzeby w celu leczenia napadów drgawkowych zastosować lek przeciwdrgawkowy. W przypadku nawracających objawów ICANS stopnia 3 należy rozważyć trwałe zakończenie leczenia produktem leczniczym Lunsumio.
Stopień 4	Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Lunsumio.

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Opis komparatora –mosunetuzumab i.v.

Wynik ICE^b wynosi 0 lub pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga silnych lub powtarzalnych bodźców dotykowych, lub występują przedłużone (>5 min.) napady drgawkowe zagrażające życiu, lub napady powtarzające się bez powrotu do stanu wyjściowego, lub głębokie ogniskowe osłabienie motoryczne, lub rozlany obrzęk mózgu w badaniach neuroobrazowych

Zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować intensywną terapię, i rozważyć konsultację i badanie neurologiczne.
Leczyć deksametazonem w dawce 10 mg podawanej dożylnie co 6 godzin, jeśli pacjent nie przyjmuje innych kortykosteroidów, do czasu zmniejszenia objawów do stopnia 1, a następnie stopniowo zmniejszyć dawkę.
Alternatywnie rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę podawanej dożylnie przez 3 dni, do czasu zmniejszenia objawów, następnie postępować jak opisano powyżej.
Rozważyć podanie niesedatywnego produktu leczniczego przeciwdrgawkowego w celu profilaktyki drgawek do czasu ustąpienia objawów ICANS. W razie potrzeby w celu leczenia napadów drgawkowych zastosować lek przeciwdrgawkowy

a- Kryteria klasyfikacji zgodne z konsensusem przyjętym przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ASTCT); b- Jeśli pacjent jest wybudzony i jest w stanie wykonać ocenę encefalopatii immunologicznych komórek efektorowych (ang. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE), należy wziąć pod uwagę: orientację (orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty); nazewnictwo (potrafi nazwać 3 przedmioty, np. wskazać na zegar, długopis, guzik = 3 punkty); wykonywanie poleceń: (np. „pokaż mi 2 palce” lub „zamknij oczy i wystaw język” = 1 punkt); umiejętność pisania (umiejętność pisania prostego zdania = 1 punkt) oraz uwagę (liczy wstecz od 100 co dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4 ICANS) = 0 punktów; c- Przed podjęciem decyzji o wstrzymaniu podawania produktu leczniczego Lunsumio należy rozważyć rodzaj toksyczności neurologicznej; d- W celu uzyskania zaleceń na temat wznowienia podawania produktu leczniczego Lunsumio po opóźnieniu przyjęcia lub pominięciu dawki patrz punkt Opóźnienie lub pominięcie dawki. e- Przed wznowieniem podawania produktu leczniczego Lunsumio należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Szczególne grupy pacjentówOsoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie farmakokinetyki nie uważa się, że dostosowanie dawki jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie farmakokinetyki nie uważa się, że dostosowanie dawki jest konieczne (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lunsumio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lunsumio jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

Produkt leczniczy Lunsumio musi być rozcieńczony przy zachowaniu zasad aseptyki, pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Powinien być podawany w infuzji dożylniej przez oddzielną linię infuzyjną. Nie używać zestawów infuzyjnych z wbudowanym filtrem do podawania produktu leczniczego Lunsumio. Do podania produktu leczniczego Lunsumio mogą być używane zestawy infuzyjne z komorą kroplową z filtrem.

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Opis komparatora – mosunetuzumab i.v.	
	Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Lunsumio należy podawać przez co najmniej 4 godziny w infuzji dożylniej. Jeśli infuzje były dobrze tolerowane w cyklu 1, kolejne cykle mogą być podane jako 2-godzinna infuzja. Produktu leczniczego Lunsumio nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Identyfikowalność</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. <u>Zespół uwalniania cytokin (CRS)</u> U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lunsumio wystąpił CRS, w tym reakcje zagrażające życiu (patrz punkt 4.8 ChPL). Objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały gorączkę, dreszcze, niedociśnienie, tachykardię, niedotlenienie i ból głowy. Pod względem klinicznym reakcje związane z infuzją mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów CRS. Zdarzenia CRS występowały głównie podczas cyklu 1. i były związane głównie z podaniem dawki w dniu 1 i dniu 15. U pacjentów należy zastosować premedykację w postaci kortykosteroidów, leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych co najmniej w trakcie trwania cyklu 2. Przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS. Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast zwrócił się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS w dowolnym momencie. Zgodnie ze wskazaniami, lekarze prowadzący powinni wdrożyć leczenie podtrzymujące, tocilizumab i (lub) kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 ChPL). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lunsumio zgłaszano występowanie limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. <i>haemophagocytic lymphohistiocytosis</i>, HLH), w tym przypadki zakończone zgonem. HLH jest zagrażającym życiu zespołem charakteryzującym się gorączką, powiększeniem wątroby i niedoborami krwinek. Jeśli objawy CRS są nietypowe lub długotrwałe, należy rozważyć wystąpienie HLH. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych HLH (patrz punkt 4.2 ChPL). W przypadku podejrzenia HLH należy przerwać podawanie produktu leczniczego Lunsumio i rozpocząć leczenie HLH. <u>Ciężkie zakażenia</u> U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lunsumio wystąpiły ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, obecność bakterii we krwi, posocznica lub wstrząs septyczny, spośród których część stanowiły zdarzenia zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Po podaniu infuzji produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów obserwowano występowanie gorączki neutropeniczej. Nie należy podawać produktu leczniczego Lunsumio w czasie trwania aktywnego zakażenia. Należy zachować ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów, u których w przeszłości występowały nawracające lub przewlekłe zakażenia (np. przewlekłe, aktywne zakażenia wirusem Epsteina-Barr), z chorobami współistniejącymi, które mogą predysponować do zakażeń lub u których w przeszłości w znacznym stopniu zastosowano leczenie immunosupresyjne. Profilaktycznie należy podać pacjentom produkty lecznicze przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i (lub) przeciwgrzybicze, w zależności od potrzeb. Przed podaniem i po podaniu produktu leczniczego Lunsumio należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów zakażenia i odpowiednio leczyć. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej należy ocenić pacjentów pod kątem objawów zakażenia i zastosować antybiotyki, płyny oraz inne leczenie podtrzymujące zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Opis komparatora – mosunetuzumab i.v.

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lunsumio wystąpiły przypadki ICANS, w tym ciężkie i zagrażające życiu reakcje. Początek objawów ICANS może występować jednocześnie z CRS, po ustąpieniu objawów CRS lub pomimo braku objawów CRS. Objawy ICANS zgłaszane w badaniach klinicznych obejmowały stan splątania, letarg, encefalopatię, obniżony poziom świadomości i zaburzenia pamięci. Większość przypadków wystąpiło w trakcie cyklu 1.

Po podaniu produktu leczniczego Lunsumio należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych ICANS. Należy poinformować pacjentów, aby w razie wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych w dowolnym momencie, zgłosili się po pilną pomoc medyczną (patrz poniżej Karta pacjenta).

Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności w czasie prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie ciężkich bądź potencjalnie niebezpiecznych maszyn (lub unikanie tych czynności w razie wystąpienia objawów) (patrz punkt 4.7 ChPL).

W przypadku wystąpienia pierwszych objawów podmiotowych i przedmiotowych ICANS, należy postępować zgodnie z wytycznymi zawartymi w Tabeli 4. Leczenie produktem leczniczym Lunsumio należy wstrzymać lub trwale zakończyć, zgodnie z zaleceniami.

Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu *tumour flare*)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio zgłaszano występowanie zaostrzenia objawów nowotworu (reakcji typu *tumour flare*) (patrz punkt 4.8 ChPL). Objawy obejmowały pojawienie się nowych lub pogorszenie istniejących wysięków opłucnowych, ból w określonym miejscu oraz obrzęk w miejscach występowania zmian chłoniakowych i zapalenie guza. Na podstawie mechanizmu działania produktu leczniczego Lunsumio, zaostrzenie objawów nowotworu jest prawdopodobnie spowodowane napływem limfocytów T do miejsc występowania nowotworu po podaniu produktu leczniczego Lunsumio.

Nie zidentyfikowano specyficznych czynników ryzyka zaostrzenia objawów nowotworu, jednak istnieje zwiększone ryzyko pogorszenia stanu zdrowia i zachorowalności z powodu efektu masy, który jest zjawiskiem wtórnym do zaostrzenia objawów nowotworu u pacjentów z masywnymi guzami zlokalizowanymi w pobliżu dróg oddechowych i (lub) ważnego narządu. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio należy monitorować i oceniać zaostrzenia objawów nowotworu w kluczowych lokalizacjach anatomicznych.

Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio zgłaszano występowanie TLS (patrz punkt 4.8 ChPL). Przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Jeśli właściwe, profilaktycznie należy stosować leczenie przeciw hiperurykემii (np. allopuryinol, rasburiykazę). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów TLS, szczególnie pacjentów z dużą masą guza lub guzami o szybkiej proliferacji oraz pacjentów z osłabioną czynnością nerek. Należy monitorować u pacjentów parametry chemiczne krwi i w przypadku wystąpienia nieprawidłowości należy podjąć natychmiastowe działania.

Immunizacja

Podczas leczenia produktem leczniczym Lunsumio nie należy podawać żywych i (lub) żywych atenuowanych szczepionek. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów, którzy w ostatnim czasie przyjęli żywe szczepionki.

Karta pacjenta

Opis komparatora –mosunetuzumab i.v.	
	Lekarz przepisujący lek musi omówić z pacjentem ryzyko związane z terapią produktem leczniczym Lunsumio. Należy przekazać pacjentowi kartę pacjenta i poinstruować, aby nosił ją zawsze przy sobie. Karta pacjenta zawiera opis często występujących objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS oraz instrukcje kiedy pacjent powinien zwrócić się po pomoc medyczną.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Produkt leczniczy Lunsumio musi być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego posiadającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych, z odpowiednim wsparciem medycznym w celu opanowania ciężkich reakcji, takich jak zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i> , CRS) i zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> , ICANS).

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Lunsumio jest finansowany ze środków publicznych (MZ 17/03/2026). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.9.2 oraz załącznikach 10.3 i 10.4.

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym
chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

10.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL

Tabela 28. Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (załącznik B.12.FM. do MZ 17/03/2026).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epcoritamabum	Tepkinly, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml	1 fiol. 0,8 ml	08054083026503	1308.0, Epkorytamab	1977,01	2135,17	2263,28	2263,28	B.12.FM.	bezpłatny	0
Epcoritamabum	Tepkinly, roztwór do wstrzykiwań, 48 mg	1 fiol. 0,8 ml	08054083026497	1308.0, Epkorytamab	23724,15	25622,08	27159,41	27159,41	B.12.FM.	bezpłatny	0
Mosunetuzumabum	Lunsumio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol. po 1 ml	07613326061001	1301.0, Mosunetuzumab	905,47	977,91	1036,58	1036,58	B.12.FM.	bezpłatny	0
Mosunetuzumabum	Lunsumio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. po 30 ml	07613326061087	1301.0, Mosunetuzumab	27163,96	29337,08	31097,30	31097,30	B.12.FM.	bezpłatny	0
Obinutuzumabum	Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 40 ml	05902768001105	1148.0, Obinutuzumab	9700,00	10476,00	11104,56	11104,56	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Tabela 29. Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do MZ 17/03/2026).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1115.0, Bendamustyna	1450,00	1566,00	1659,96	915,84	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	1115.0, Bendamustyna	362,50	391,50	414,99	228,96	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Eugia, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991501143	1115.0, Bendamustyna	750,00	810,00	858,60	858,60	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Eugia, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991501136	1115.0, Bendamustyna	200,00	216,00	228,96	228,96	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	1115.0, Bendamustyna	2075,00	2241,00	2375,46	915,84	C.67.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bendamustini hydrochloridum	koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	1115.0, Bendamustyna	518,75	560,25	593,87	228,96	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum monohydricum	Bendamustine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	5 fiol. po 4 ml	05909991497217	1115.0, Bendamustyna	1450,00	1566,00	1659,96	915,84	C.67.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	roztworu do infuzji, 10 mg/ml Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	roztworu do infuzji, 10 mg/ml Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	roztworu do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	roztworu do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	48,08	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	roztworu do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	147,11	C.6.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	infuzji, 10 mg/ml Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	195,76	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	48,08	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	147,11	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	195,76	C.6.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Chlorambucilum	roztworu do infuzji, 10 mg/ml Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990345618	1099.0, Chlorambucilum	71,00	76,68	81,28	81,28	C.8.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	126,00	136,08	144,24	91,80	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	12,60	13,61	14,43	9,18	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	63,00	68,04	72,12	45,90	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	9,18	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	roztworu do infuzji, 1 mg/ml Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	44,65	C.11.	bezpłatny	0
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990713417	1009.0, Cladribinum	703,45	759,73	805,31	805,31	C.12.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphami de Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphami de Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphami de Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań /	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	do infuzji, 100 mg/ml Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,19	8,85	9,39	9,39	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	1011.1, Cytarabinum	40,95	44,23	46,88	46,88	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	1011.1, Cytarabinum	81,90	88,45	93,75	93,75	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	1011.1, Cytarabinum	163,80	176,90	187,52	187,52	C.14.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,16	C.16.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dacarbazinum	wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,32	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	211,48	228,40	242,10	242,08	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	52,87	57,10	60,52	60,52	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	10,57	11,42	12,10	12,10	C.20.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	roztworu do infuzji, 2 mg/ml Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	105,74	114,20	121,05	121,04	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	211,48	228,40	242,10	242,08	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	10,57	11,42	12,10	12,10	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	105,74	114,20	121,05	121,04	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	52,87	57,10	60,52	60,52	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3005,38	3245,81	3440,56	3440,56	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00	572,40	526,60	C.23.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	roztworu do infuzji, 2 mg/ml Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	125,00	135,00	143,10	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	25,00	27,00	28,62	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	46,50	50,22	53,23	53,23	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid Ebewe,	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	11,63	12,56	13,32	13,31	C.24.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml Etoposid Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	93,00	100,44	106,47	106,47	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml Etoposid Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	23,25	25,11	26,62	26,62	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	46,50	50,22	53,23	53,23	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	93,00	100,44	106,47	106,47	C.24.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	23,25	25,11	26,62	26,62	C.24.	bezpłatny	0
Fludarabini phosphas	Fludara, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	05909991183325	1017.2, Fludarabinum p.o.	1439,00	1554,12	1647,37	1647,37	C.25.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	1020.0, Gemcitabinum	75,00	81,00	85,86	85,86	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	1020.0, Gemcitabinum	16,50	17,82	18,89	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	1020.0, Gemcitabinum	150,00	162,00	171,72	171,72	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	1020.0, Gemcitabinum	95,00	102,60	108,76	94,45	C.28.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemcitabinum	infuzji, 40 mg/ml Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	1020.0, Gemcitabinum	25,00	27,00	28,62	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	1020.0, Gemcitabinum	190,00	205,20	217,51	188,90	C.28.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991466206	1120.0, Lenalidomid	600,00	648,00	686,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991450946	1120.0, Lenalidomid	900,00	972,00	1030,32	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	05909991450953	1120.0, Lenalidomid	1200,00	1296,00	1373,76	1373,76	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991450960	1120.0, Lenalidomid	1500,00	1620,00	1717,20	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991466220	1120.0, Lenalidomid	300,00	324,00	343,44	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05055565770863	1120.0, Lenalidomid	966,00	1043,28	1105,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05055565770870	1120.0, Lenalidomid	1449,00	1564,92	1658,82	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05055565770887	1120.0, Lenalidomid	2415,00	2608,20	2764,69	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05055565770856	1120.0, Lenalidomid	483,00	521,64	552,94	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991425135	1120.0, Lenalidomid	966,00	1043,28	1105,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991425159	1120.0, Lenalidomid	1449,00	1564,92	1658,82	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991425197	1120.0, Lenalidomid	2415,00	2608,20	2764,69	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991425098	1120.0, Lenalidomid	483,00	521,64	552,94	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	03838989737627	1120.0, Lenalidomid	600,00	648,00	686,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	03838989737634	1120.0, Lenalidomid	900,00	972,00	1030,32	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	03838989737641	1120.0, Lenalidomid	1500,00	1620,00	1717,20	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	03838989737658	1120.0, Lenalidomid	300,00	324,00	343,44	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991471965	1120.0, Lenalidomid	500,00	540,00	572,40	572,40	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991471972	1120.0, Lenalidomid	750,00	810,00	858,60	858,60	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991471996	1120.0, Lenalidomid	1250,00	1350,00	1431,00	1431,00	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991471941	1120.0, Lenalidomid	250,00	270,00	286,20	286,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910	1120.0, Lenalidomid	900,00	972,00	1030,32	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996	1120.0, Lenalidomid	1350,00	1458,00	1545,48	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934	1120.0, Lenalidomid	2250,00	2430,00	2575,80	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903	1120.0, Lenalidomid	450,00	486,00	515,16	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990283514	1098.0, Melphalanum	100,00	108,00	114,48	114,48	C.39.	bezpłatny	0
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990186112	1027.0, Mercaptopurinum	38,00	41,04	43,50	43,50	C.40.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990798247	1031.0, Oxaliplatinum	26,50	28,62	30,34	30,34	<1>C.46.; <2>C.46.b.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990798254	1031.0, Oxaliplatinum	56,50	61,02	64,68	64,68	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990827381	1031.0, Oxaliplatinum	113,00	122,04	129,36	129,36	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	1031.0, Oxaliplatinum	29,50	31,86	33,77	32,34	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	1031.0, Oxaliplatinum	59,00	63,72	67,54	64,68	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	1031.0, Oxaliplatinum	118,00	127,44	135,09	129,36	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Pegaspargasum	Oncaspar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do	1 fiol. proszku	00642621070989	1033.0, Pegaspargasum	6669,50	7203,06	7635,24	7635,24	C.48.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Plerixaforum	infuzji, 750 j.m./ml Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909990728473	1126.0, Pleriksafor	17460,00	18856,80	19988,21	10820,65	C.71.	bezpłatny	0
Plerixaforum	Plerixafor Biofar, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909991518332	1126.0, Pleriksafor	9451,99	10208,15	10820,64	10820,64	C.71.	bezpłatny	0
Plerixaforum	Plerixafor MSN, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909991519049	1126.0, Pleriksafor	9451,00	10207,08	10819,50	10819,50	C.71.	bezpłatny	0
Pleriksafor	Plerixafor Accord, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05055565787977	1126.0, Pleriksafor	9452,00	10208,16	10820,65	10820,65	C.71.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975	1035.0, Rituximabum	959,00	1035,72	1097,86	1009,72	<6>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	1035.0, Rituximabum	2397,50	2589,30	2744,66	2524,30	<8>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05415062360507	1035.0, Rituximabum	441,00	476,28	504,86	504,86	<6>C.51.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	<8>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909991364908	1035.0, Rituximabum	882,00	952,56	1009,71	1009,71	<6>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991336349	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	<8>C.51.	bezpłatny	0
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 szt.	05909990185214	1100.0, Tioguaninum	372,00	401,76	425,87	425,87	C.56.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	30,60	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Tabela 30. Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL w ramach refundacji aptecznej (załącznik A do MZ 17/03/2026).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	8,60	9,29	9,85	10,60	1,05	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	8,60
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	18,70	20,20	21,41	24,87	10,53	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	12,91
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	25,00	27,00	28,62	34,36	21,07	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	11,96
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	26,00	28,08	29,76	36,43	26,34	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	9,08

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	11,30	12,20	12,94	14,89	5,27	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	8,66
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991529321	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	0,78	0,84	1,38	2,13	1,05	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	1,08
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 10 mg	20 szt.	05909991529390	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	7,80	8,42	8,96	12,42	10,53	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	1,89
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991529352	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	15,60	16,85	17,86	23,60	21,07	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,53

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 5 mg	100 szt.	05909991529345	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	19,50	21,06	22,32	28,99	26,34	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,65
Prednisonum	Esotkaleno, tabl., 5 mg	20 szt.	05909991529338	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	3,90	4,21	4,75	6,70	5,27	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	1,43
Prednisonum	Medoxa, tabl., 10 mg	20 szt.	05903060627352	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	7,80	8,42	8,96	12,42	10,53	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	1,89
Prednisonum	Medoxa, tabl., 20 mg	20 szt.	05903060627383	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	15,60	16,85	17,86	23,60	21,07	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,53

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Medoxa, tabl., 25 mg	20 szt.	05903060627406	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	19,00	20,52	21,75	28,42	26,34	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,08
Prednisonum	Medoxa, tabl., 30 mg	20 szt.	05903060627420	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	22,50	24,30	25,76	33,07	31,60	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	1,47
Prednisonum	Medoxa, tabl., 5 mg	100 szt.	05903060627345	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	19,49	21,05	22,31	28,98	26,34	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	2,64
Prednisonum	Medoxa, tabl., 5 mg	20 szt.	05903060627338	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	3,90	4,21	4,75	6,70	5,27	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	1,43

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Medoxa, tabl., 50 mg	20 szt.	05903060627444	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego-glikokortykoidy do podawania doustnego-prednison	37,50	40,50	42,93	52,67	52,67	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 31. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (załącznik B.12.FM. do MZ 17/03/2026).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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 1. linii leczenia – <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną)</i>; 2) w 2. lub kolejnych liniach leczenia – <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną</i>; 3) w 3. lub kolejnych liniach leczenia: a) <i>mosunetuzumabem w monoterapii</i>, - lub b) <i>epkorytamabem w monoterapii</i>, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u>	1. Dawkowanie leków 1.1. obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w 1. linii leczenia 1.1.1. Leczenie indukujące – obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) <u>Obinutuzumab w cyklu 1.:</u> w dawce 1000 mg podawany w skojarzeniu z chemioterapią w 1. dniu (dopuszcza się rozdzielanie dawki na 100 mg w 1. dniu i na 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia. <u>Obinutuzumab w cyklach 2-6 lub 2-8 (liczba cykli oraz ich długość zależna od zastosowanego schematu chemioterapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego):</u> w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia. <u>Chemioterapia:</u> 1) <u>CHOP</u> – zgodne ze standardowym dawkowaniem dla tego schematu albo 2) <u>CVP</u> – zgodne ze standardowym dawkowaniem dla tego schematu albo 3) <u>Bendamustyna</u> – w dawce 90 mg/m² pc. podawana dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia	1. Badania przy kwalifikacji 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie wskaźnika eGFR, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 5) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR); 6) badanie histologiczne węzła chłonnego lub tkanki pozawęzłowej, w tym ocena obecności antygenu CD20 – w przypadku kwalifikacji do 1. linii leczenia; 7) 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;
1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.4.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego; 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktu-		

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
alną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 7) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii: 1.2.1. obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w 1. linii leczenia 1) zaawansowany chłoniak grudkowy w stadium II bulky, III, IV wg Ann Arbor; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) brak wcześniejszego leczenia chłoniaka grudkowego. 1.2.2. obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w 2. lub kolejnych liniach leczenia 1) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia chłoniaka grudkowego; 3) brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakoń-	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. 1.1.2. Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w monoterapii <u>Obinutuzumab</u>: w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego. 1.2. obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w 2. lub kolejnych liniach leczenia 1.2.1. Leczenie indukujące – obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną <u>Obinutuzumab w cyklu 1.</u>: 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. <u>Obinutuzumab w cyklach 2-6:</u> w dawce 1000 mg w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. <u>Bendamustyna w cyklach 1-6:</u> w dawce 90 mg/m² pc. podawana dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia. 1.2.2. Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w monoterapii <u>Obinutuzumab</u>: w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego.	8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA; 9) 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). 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia elektrolitów: a) oznaczenie stężenia sodu, b) oznaczenie stężenia potasu. Badania wykonuje się: a) w przypadku terapii obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w 1. linii leczenia oraz w przypadku terapii obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w 2. lub kolejnych liniach leczenia – przed każdym cyklem oraz dodat-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
czeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab. 1.2.3. mosunetuzumab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia 1) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 2) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia chłoniaka grudkowego, w tym przeciwciała anty-CD20 i lek alkilujący lub lenalidomid. 1.2.4. epkorytamab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia 1) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 2) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia ogólnoustrojowego chłoniaka grudkowego, w tym przeciwciała anty-CD20 i lek alkilujący lub lenalidomid.	1.3. mosunetuzumab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). Cykl 1: mosunetuzumab podawany w infuzji w dawce: – 1 mg w 1. dniu cyklu 1., – 2 mg w 8. dniu cyklu 1., oraz – 60 mg w 15. dniu cyklu 1. Cykl 2: mosunetuzumab podawany w dawce 60 mg w 1. dniu cyklu 2. Cykl 3 i kolejne: mosunetuzumab podawany w dawce 30 mg w 1. dniu cyklu 3. i każdego kolejnego cyklu. Mosunetuzumab należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. Zalecenia dotyczące premedykacji, w tym w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS), zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku. 1.4. epkorytamab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). 1.4.1. Cykl 1: <u>Epkorytamab</u> podawany jest podskórnie w dawce: – 0,16 mg w dniu 1. cyklu 1., następnie – w dawce 0,8 mg w dniu 8. cyklu 1., następnie – w dawce 3 mg w dniu 15. cyklu 1., a następnie – w dawce 48 mg w dniu 22. cyklu 1. 1.4.2. Od 2 cyklu: <u>Epkorytamab</u> podawany jest podskórnie w dawce 48 mg: – w cyklu 2. i 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu,	kowo w cyklu 1 przed podaniem obinutuzumabu w dniu 8 i 15, b) w przypadku terapii mosunetuzumab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – przed każdym podaniem leku, c) w przypadku terapii epkorytamabem w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – przed każdym podaniem leku w cyklu 1. i 2. oraz przed każdym cyklem od cyklu 3. oraz dodatkowo morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) przed każdym podaniem leku od cyklu 3. W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 6) oznaczenie stężenia elektrolitów; 7) oznaczenie stężenia CRP; 8) oznaczenie stężenia ferrytyny; 9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 10) oznaczenie APTT; 11) oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 12) oznaczenie stężenia fibrynogenu; 13) oznaczenie stężenia D-dimerów. O częstości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz. Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.
2. 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 1. 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 2. lub kolejnych liniach leczenia – maksymalny czas leczenia indukującego wynosi 6 cykli, a maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata;		

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) mosunetuzumabem w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – maksymalny czas leczenia wynosi: a) 8 cykli – w przypadku pacjentów, u których po 8 cyklach stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), albo b) 17 cykli – w przypadku pacjentów, u których po 8 cyklach stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (PR) lub stabilną chorobę (SD) choroby; 4) epkorytamabem w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.	– od cyklu 4. do cyklu 9. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu, – od 10. cyklu – w dniu 1. każdego cyklu. Epkorytamab należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. Zalecenia dotyczące premedykacji, w tym w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS), zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku. 2. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Zapisy dotyczące CRS i ICANS dotyczą leczenia mosunetuzumabem i epkorytamabem. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia: 1) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR). Badania wykonuje się: a) w przypadku terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w 1. linii leczenia oraz w przypadku terapii obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w 2. lub kolejnych liniach leczenia – po zakończeniu leczenia indukującego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby, b) w przypadku terapii mosunetuzumabem w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – po 8 cyklach leczenia, po 17 cyklach leczenia oraz w przypadku podejrzenia progresji choroby), c) w przypadku terapii epkorytamabem w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – po 6 cyklach leczenia, po 12 cyklach leczenia oraz w przypadku podejrzenia progresji choroby. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie 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) okres ciąży lub karmienia 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);

brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniają-

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
cych skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		badania 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.

IIA. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI Z DUŻYCH KOMÓREK B

W ramach części II.A. programu lekowego chorym na niżej wskazane chłoniaki z dużych komórek B udostępnia się poniższe terapie:

- 1) chorym na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL):
 - a) w 1. linii leczenia – *polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem*;
 - b) w 2. lub kolejnych liniach leczenia:
 - *polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem*,
 - *tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem*;
 - c) w 3. lub kolejnych liniach leczenia:
 - *lonkastuksymab tezyryny w monoterapii*,
 - *epkorytamab w monoterapii albo glofitamab w monoterapii*,
- 2) chorym na chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) w 3. lub kolejnych liniach leczenia – *lonkastuksymab tezyryny w monoterapii*.

zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

W ramach części II.A. programu lekowego jest możliwe zastosowanie tylko jednego przeciwciała bispecyficznego (epkorytamabu albo glofitamabu).

1. Dawkowanie leków

1.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem

Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).

1.1.1. Cykle 1-6:

Polatuzumab wedotyny w dawce 1,8 mg/kg mc. podawany jest w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli.

Polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid i doksorubicyna mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu po podaniu prednizonu.

Rytuksymab – zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu.

Cyklofosfamid – zalecana dawka cyklofosfamidu wynosi 750 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu.

Doksorubicyna – zalecana dawka doksorubicyny wynosi 50 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu.

Prednizon – zalecana dawka prednizonu wynosi 100 mg/dobę doustnie w dniach 1-5 każdego cyklu.

1.1.2. Cykle 7-8:

1. Badania przy kwalifikacji

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) ocena wydolności wątroby:
 - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
 - b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 3) ocena wydolności nerek:
 - a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
 - b) oznaczenie wskaźnika eGFR,
 - c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;
- 4) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);
- 5) 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;
- 6) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA;
- 7) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 5) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii: 1.2.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);	<u>Rytuksymab</u> podawany jest w monoterapii w zalecanej dawce 375 mg/m² pc. w 1. dniu cyklu 7 i cyklu 8. 1.2. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). <u>Polatuzumab wedotyny</u> w dawce 1,8 mg/kg mc. podawany jest w infuzji dożylniej 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. <u>Bendamustyna</u> – zalecana dawka wynosi 90 mg/m² pc. /dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu. <u>Rytuksymab</u> – zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu. 1.3. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). 1.3.1. Cykle 1-12: <u>Tafasytamab</u> w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. podawany w infuzji dożylniej: – 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. <u>Lenalidomid</u> – zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg do- stnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu – od cyklu 1. do cyklu 12.	8) dodatkowo w przypadku terapii <u>polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</u> – oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 9) dodatkowo w przypadku terapii <u>tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem</u>: a) elektrokardiografia (EKG), b) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA, c) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy); 10) dodatkowo w przypadku terapii <u>lonkastuksymabem te- zyrny w monoterapii</u> – oznaczenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGTP). W przypadku lokalizacji pozawęzłowej chłoniaka wykonanie in- nych badań oceniających zaawansowanie chłoniaka oprócz ba- dań w/w- do decyzji lekarza prowadzącego (badania endosko- powe lub inne). 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 2.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem lub polatu- zumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksy- mabem 2.1.1. Badania przeprowadzane przed każdym cyklem: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) uprzednio nieleczony chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 3) międzynarodowy indeks prognostyczny (IPI) 3-5; 4) nieobecność neuropatii obwodowej ≥ 2 stopnia; 5) stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ razy GGN (górną granicą normy dla danego laboratorium).	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.	b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia elektrolitów: a) oznaczenie stężenia sodu, b) oznaczenie stężenia potasu.
1.2.2. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem	1.3.2. Od 13 cyklu:	2.2. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem
1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 3) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia; 4) przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego; 5) nieobecność neuropatii obwodowej ≥ 2 stopnia; 6) stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ razy GGN (górną granicą normy dla danego laboratorium).	Tafasytamab od 13. cyklu podawany jest w monoterapii w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej – w dniach 1. i 15. każdego cyklu. 1.4. epkorytamab w monoterapii Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). 1.4.1. Cykl 1: <u>Epkorytamab</u> podawany jest podskórnie w dawce: – 0,16 mg w dniu 1. cyklu 1., następnie – w dawce 0,8 mg w dniu 8. cyklu 1., a następnie – w dawce 48 mg w dniu 15. i 22. cyklu 1.	2.2.1. Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem tafasytamabu – morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym). 2.2.2. Badania przeprowadzane przed każdym cyklem: 1) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 3) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
1.2.3. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	1.4.2. Od 2 cyklu:	2.3. epkorytamab w monoterapii
1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 3) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia; 4) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego.	<u>Epkorytamab</u> podawany jest podskórnie w dawce 48 mg: – w cyklu 2. i 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu, – od cyklu 4. do cyklu 9. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu, – od 10. cyklu – w dniu 1. każdego cyklu. Epkorytamab należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. Zalecenia dotyczące premedykacji, w tym w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS), zgodnie	2.3.1. Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem epkorytamabu – morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym). 2.3.2. Badania przeprowadzane przed każdym podaniem epkorytamabu w cyklu 1. i 2. oraz przed każdym cyklem od cyklu 3.: 1) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
1.2.4. epkorytamab w monoterapii		

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, <i>de novo</i> lub transformacja z indolentnego chłoniaka); 3) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 4) zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia ogólnoustrojowego; 5) wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anty-CD20; 6) przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego lub wcześniejsze niepowodzenie przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT).	z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku. 1.5. glofitamab w monoterapii Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). 1.5.1. Cykl 1: Leczenie wstępne w dniu 1. cyklu 1. prowadzone jest zgodnie z zapisami w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego dla glofitamabu. Glofitamab podawany jest dożylnie w dawce: – 2,5 mg w dniu 8. cyklu 1., a następnie – w dawce 10 mg w dniu 15. cyklu 1. 1.5.2. Cykle 2-12: Glofitamab od 2. cyklu podawany jest dożylnie w dawce 30 mg w dniu 1. każdego cyklu.	b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 3) oznaczenie stężenia elektrolitów: a) oznaczenie stężenia sodu, b) oznaczenie stężenia potasu.
1.2.5. glofitamab w monoterapii 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 3) zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia układowego.	1.6. lonkastuksymab tezyriny w monoterapii Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). Lonkastuksymab tezyriny podawany jest dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dawce: – 0,15 mg/kg m.c. w dniu 1. cyklu 1., następnie – w dawce 0,15 mg/kg m.c. w dniu 1. cyklu 2., a następnie – w dawce 0,075 mg/kg m.c. w dniu 1. cyklu 3. i każdego kolejnego cyklu.	2.4. glofitamab w monoterapii 2.4.1. Badania przeprowadzane w cyklu 1. przed leczeniem wstępnym oraz przed każdym podaniem glofitamabu, a następnie przed każdym kolejnym cyklem: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia elektrolitów: a) oznaczenie stężenia sodu, b) oznaczenie stężenia potasu.
1.2.6. lonkastuksymab tezyriny w monoterapii 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) lub chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL); 2) nawrót choroby lub oporność na ostatnią linię leczenia zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji; 3) zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia.	1.6. lonkastuksymab tezyriny w monoterapii Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). Lonkastuksymab tezyriny podawany jest dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dawce: – 0,15 mg/kg m.c. w dniu 1. cyklu 1., następnie – w dawce 0,15 mg/kg m.c. w dniu 1. cyklu 2., a następnie – w dawce 0,075 mg/kg m.c. w dniu 1. cyklu 3. i każdego kolejnego cyklu.	2.4. glofitamab w monoterapii 2.4.2. Badanie przeprowadzane przed każdym cyklem – test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). 2.5. lonkastuksymab tezyriny w monoterapii 2.5.1. Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku:

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.3. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli le- czeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każ- dej z terapii w tej części programu. 2. 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) <i>polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z rytuksyma- bem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</i> – maksymalny czas trwania terapii skojarzonej wynosi 6 cykli, a maksymalny czas leczenia rytuksymabem w mo- noterapii wynosi 2 cykle (cykl nr 7 i cykl nr 8); 2) <i>polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamu- styną i rytuksymabem</i> – leczenie kontynuuje się do maksymal- nie 6 cykli; 3) <i>tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem</i> – maksy- malny czas leczenia tafasytamabem w skojarzeniu z le- nalidomidem wynosi 12 cykli, natomiast przez kolejne cykle tafasytamab jest podawany w monoterapii do mo- mentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności;	2. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego cza- sowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejsza- nia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGTP), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie wskaźnika eGFR, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uza- sadnionych przypadkach) wykonywać badania: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 6) oznaczenie stężenia elektrolitów; 7) oznaczenie stężenia CRP; 8) oznaczenie stężenia ferrytyny; 9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 10) oznaczenie APTT; 11) oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 12) oznaczenie stężenia fibrynogenu; 13) oznaczenie stężenia D-dimerów.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4) <i>epkorytamabem w monoterapii</i> – do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności; 5) <i>glofitamabem w monoterapii</i> – maksymalny czas leczenia wynosi 12 cykli (21-dniowych); 6) <i>lonkastuksymabem tezyryny w monoterapii</i> – do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.		O częstości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz. Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Zapisy dotyczące CRS i ICANS dotyczą leczenia <i>epkorytamabem</i> i <i>glofitamabem</i>.
3. Kryteria wyłączenia z programu		3. Monitorowanie skuteczności leczenia
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); 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) okres ciąży lub karmienia 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) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR). Badania wykonywane są: a) po 3 cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia lub w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby – w przypadku terapii <i>polatuzumabem</i> w skojarzeniu z <i>rytuksymabem</i>, <i>cyklofosfamidem</i>, <i>doksorubicyną</i> i <i>prednizonem</i> lub <i>polatuzumabem</i> w skojarzeniu z <i>bendamustyną</i> i <i>rytuksymabem</i>, b) po 3 cyklach leczenia (w trakcie 4. miesiąca leczenia), po 6 cyklach leczenia (w trakcie 7. miesiąca leczenia), po 12 cyklach leczenia (w trakcie 13. miesiąca leczenia) oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby – w przypadku terapii <i>tafasytamabem</i> w skojarzeniu z <i>lenalidomidem</i>,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		c) po 3 cyklach leczenia, po 6 cyklach leczenia i po 12 cyklach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby – w przypadku terapii <i>epkorytamab w monoterapii</i>, <i>glofitamab w monoterapii</i> oraz <i>lonkastuksymab tezyriny w monoterapii</i>. 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. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)

W ramach części III. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczu (MCL) udostępnia się terapię ibrutynibem w monoterapii, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

1. Dawkowanie leku

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

2. Modyfikacja dawkowania leku

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

1. Kryteria kwalifikacji

- 1) potwierdzone rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczu;
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;

1. Badania przy kwalifikacji

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) ocena wydolności wątroby:
 - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
 - b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 3) ocena wydolności nerek:
 - a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
 - b) oznaczenie wskaźnika eGFR,
 - c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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 lub stanów klinicznych 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 prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;		4) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 5) oznaczenie stężenia albumin; 6) oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 7) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR) – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza; 8) 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; 9) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA; 10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.
Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni ibrutinibem w monoterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, a następnie co najmniej co 3 miesiące: a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) badania wykonywane co 3 miesiące: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania:
2. Określenie czasu leczenia w programie		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

- a) oznaczenie stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek,
- b) elektrokardiografia (EKG) w celu wykrycia migotania przedsionków.

3. 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) okres ciąży lub karmienia 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.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia

Badania wykonywane po 3. cyklach leczenia (w trakcie 4. miesiąca leczenia), po 6 cyklach leczenia (w trakcie 7. miesiąca leczenia) oraz 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.

IV. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA STREFY BRZEŻNEJ (MZL) (ICD-10: C85.1, C85.7)

W ramach części IV. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka strefy brzeżnej (MZL) udostępnia się terapię zanubrutynibem w monoterapii, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

1. Dawkowanie leku

Zalecana dawka zanubrutynibu wynosi 320 mg na dobę.

Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę albo podzielić na dwie dawki po 160 mg i przyjmować dwa razy na dobę.

1. Kryteria kwalifikacji

2. Modyfikacja dawkowania leku

1. Badania przy kwalifikacji

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) ocena wydolności wątroby:
 - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
 - b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 3) ocena wydolności nerek:

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) potwierdzone rozpoznanie chłoniaka strefy brzeżnej, niezależnie od jego podtypu i lokalizacji, zgodnie z obowiązującymi klasyfikacjami; 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 4) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia systemowego, w tym zawierającej przeciwciała anty-CD20; 5) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 7) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych 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 umożliwiające w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 11) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;	Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie wskaźnika eGFR, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 5) oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 6) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR) – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza; 7) 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; 8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA; 9) elektrokardiografia (EKG); 10) 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 (np. badania endoskopowe lub inne).
Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni za pomocą leku w monoterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co najmniej raz na 3 miesiące: a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. 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) okres ciąży lub karmienia 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.		b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek, 2) raz na 3 miesiące – elektrokardiografia (EKG). 3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badania wykonywane po 3. cyklach leczenia (w trakcie 4. miesiąca leczenia), po 6 cyklach leczenia (w trakcie 7. miesiąca leczenia), po 12 cyklach leczenia (w trakcie 13. miesiąca leczenia), po 24 cyklach leczenia (w trakcie 25. miesiąca leczenia) oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby: a) TK lub PET-TK lub NMR lub inne badania oceniające zaawansowanie choroby w przypadku pozawęzłowej lokalizacji chłoniaka – rodzaj badań do decyzji lekarza. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, które były zastosowane podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.

V. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85) – TERAPIE CAR-T

W ramach części V. programu lekowego chorym na odpowied- **1. Dawkowanie leków**
nie chłoniaki B-komórkowe, zgodnie ze wskazanymi w opisie

1. Badania 1.1. Badania przy kwalifikacji

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
programu warunkami i kryteriami udostępnia się poniższe terapie CAR-T: 1) chorym na chłoniaka grudkowego (FL) – lizokabtagenem maraleucelu; 2) chorym na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) – aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem albo lizokabtagenem maraleucelu; 3) chorym na chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) – aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem albo lizokabtagenem maraleucelu; 4) chorym na stransformowanego w DLBCL chłoniaka grudkowego (TFL) – aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem; 5) chorym na pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) – aksykabtagenem cyloleucelu albo lizokabtagenem maraleucelu; 6) chorym na chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) – breksukabtagenem autoleucelu. 1. Kryteria kwalifikacji Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na chłoniaki powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta. Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.- 1.7.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej;	Schemat dawkowania terapii CAR-T, stosowanie chemioterapii limfodeplecyjnej oraz zalecane stosowanie premedykacji przed podaniem CAR-T – zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla odpowiedniej terapii CAR-T. Odpowiednie terapie CAR-T muszą być podawane w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptację MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej o dostępie 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 odpowiednimi terapiami CAR-T. 2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla odpowiedniej CAR-T.	1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego; 2) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 3) ocena funkcji wątroby, tj.: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); b) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 4) ocena funkcji nerek, tj.: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie klirensu 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 TK lub NMR lub PET-TK; 8) elektrokardiografia (EKG); 9) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA; 10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 11) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy); 12) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anty-HBc, anty-HBs – w przypadku dodatnich anty-HBc wykonać HBV DNA); 13) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anty-HCV), 14) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: a) oznaczenie APTT, b) oznaczenie INR, c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), d) oznaczenie stężenia fibrynogenu, e) oznaczenie stężenia D-dimerów.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T; 3) czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii; 4) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii; 5) 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 CAR-T. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. linii leczenia chłoniaka FL, DLBCL, HGBCL lub PMBCL lizokabtagenem maraleucelu 1) potwierdzony histologicznie chłoniak grudkowy w stopniu 3B (FL3B) albo chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) albo chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) albo pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL); 2) nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia immunochemioterapii 1. linii lub choroba oporna na immunochemioterapię 1. linii. 1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia chłoniaka FL, DLBCL, HGBCL lub PMBCL lizokabtagenem maraleucelu 1) potwierdzony histologicznie chłoniak grudkowy w stopniu 3B (FL3B) albo chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) albo chłoniak z komórek B o wysokim stopniu		1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem CAR-T 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) białka ostrej fazy: a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny; 3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: a) oznaczenie APTT, b) oznaczenie INR, c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), d) oznaczenie stężenia fibrynogenu; 4) ocena funkcji nerek (jak w pkt 1.1. wyżej); 5) ocena funkcji wątroby (jak w pkt 1.1. wyżej). 1.3. Badania w dniu następnym po podaniu CAR-T 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: a) oznaczenie APTT, b) oznaczenie INR, c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), d) oznaczenie stężenia fibrynogenu, e) oznaczenie stężenia D-dimerów; 3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS): a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny, c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH). 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T 1) przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji należy codziennie monitorować pacjenta w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u niego objawy

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
złośliwości (HGBCL) albo pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL); 2) udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego; 3) wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny. 1.4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. linii leczenia chłoniaka DLBCL, HGBCL lub TFL aksykabtagenem cyloleucelu 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) albo chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) albo stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (TFL) (badanie histopatologiczne z okresu rozpoznania lub dodatkowe badanie – jeśli są wskazania kliniczne); 2) nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia immunochemioterapii 1. linii lub choroba oporna na immunochemioterapię 1. linii; 3) kwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (autoHSCT) w momencie kwalifikacji do programu lekowego. 1.5. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia chłoniaka DLBCL, HGBCL lub TFL tislecleucelem albo aksykabtagenem cyloleucelu 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) albo chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) albo stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (TFL);		przedmiotowe i podmiotowe CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych; 2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny, c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), d) oznaczenie APTT, e) oznaczenie INR, f) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), g) oznaczenie stężenia fibrynogenu, h) oznaczenie stężenia D-dimerów; (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 z rozmazem (wzorem odsetkowym); 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 7) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 8) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 9) znaczenie stężenia elektrolitów. Badania wskazane w pkt 4-9 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania CAR-T, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej. Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charaktery-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego; 3) wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny; 4) oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). 1.6. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia chłoniaka PMBCL aksykabtagenem cyloleucelu 1) potwierdzony histologicznie pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL); 2) udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego; 3) wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny; 4) oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). 1.7. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia chłoniaka MCL breksukabtagenem autoleucelu 1) potwierdzony histologicznie chłoniak z komórek płaszczka (MLC); 2) stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK); 3) oporność na leczenie zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR) po		styki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T: 1) TK lub NMR lub PET-TK. 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. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

ostatniej linii leczenia lub progresja choroby po ostatniej linii leczenia.

2. Określenie czasu leczenia w programie

U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie aksykabtagenu cyloleucelu albo jedno podanie tisagenlecleucelu albo jedno podanie lizokabtagenu maraleucelu albo jedno podanie breksukabtagenu autoleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.

3. 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) okres ciąży lub karmienia 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;

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- 12) pierwotny niedobór odporności;
- 13) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków, jak:
 - a) cyklofosfamid i fludarabina – w przypadku leczenia aksykabtagenem cyloleucelu, lizokabtagenem maraleucel, breksukabtagenem autoleucel,
 - b) cyklofosfamid i fludarabina albo bendamustyna – w przypadku leczenia tisagenlecleucel;
- 14) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19);
- 15) dodatkowo w przypadku terapii breksukabtagenem autoleucel:
 - a) aktywna, przewlekła lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) po przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych,
 - b) żywa szczepionka podana w ciągu 6 tygodni przed planowanym rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej,
 - c) nawrót choroby bez ekspresji CD19 po wcześniejszej terapii anty-CD19.

4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania odpowiedniej 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;

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		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 lub przez Zespół Koordynacyjny (jeśli dotyczy) dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) całkowita odpowiedź (CR), b) częściowa odpowiedź (PR), c) choroba stabilna (SD), d) brak odpowiedzi (NR), e) progresja choroby (PD), f) przeżycie bez progresji choroby (PFS), g) przeżycie całkowite (OS); Zespół Koordynacyjny (w przypadku, gdy występuje, zgodnie z opisem wskazanym w odpowiedniej części programu) analizuje przekazane dane dotyczące ww. wskaźników skuteczności terapii i podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym (tj. w odpowiedniej części programu) na koniec każdego roku; 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.

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

10.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 32. Wnioskowany program lekowy.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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: 4) w 1. linii leczenia – <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną)</i>; 5) w 2. lub kolejnych liniach leczenia – <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną</i>; 6) w 3. lub kolejnych liniach leczenia: a) <i>mosunetuzumabem w monoterapii</i>, lub b) <i>epkorytamabem w monoterapii</i>, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u>	3. Dawkowanie leków 3.1. obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w 1. linii leczenia 3.1.1. Leczenie indukujące – obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) <u>Obinutuzumab w cyklu 1.:</u> 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. <u>Obinutuzumab w cyklach 2-6 lub 2-8 (liczba cykli oraz ich długość zależna od zastosowanego schematu chemioterapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Lekniczego):</u> w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia.	4. Badania przy kwalifikacji 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie wskaźnika eGFR, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 5) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR); 6) badanie histologiczne węzła chłonnego lub tkanki pozawęzłowej, w tym ocena obecności antygenu CD20 – w przypadku kwalifikacji do 1. linii leczenia;
4. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3. albo 1.2.4.) dla poszczególnych terapii. 4.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego; 2) wiek 18 lat i powyżej;	<u>Chemioterapia:</u> 1) <u>CHOP</u> – zgodne ze standardowym dawkowaniem dla tego schematu albo 2) <u>CVP</u> – zgodne ze standardowym dawkowaniem dla tego schematu albo	

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 7) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	3) <u>Bendamustyna</u> – w dawce 90 mg/m ² 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. 3.1.2. Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w monoterapii <u>Obinutuzumab</u> : w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego. 3.2. obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w 2. lub kolejnych liniach leczenia 3.2.1. Leczenie indukujące – obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną <u>Obinutuzumab w cyklu 1.</u> : 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. <u>Obinutuzumab w cyklach 2-6</u> : w dawce 1000 mg w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. <u>Bendamustyna w cyklach 1-6</u> : w dawce 90 mg/m ² pc. podawana dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia.	7) 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; 8) 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; 9) 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). 5. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia elektrolitów: c) oznaczenie stężenia sodu,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4.2.2. obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w 2. lub kolejnych liniach leczenia 1) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia chłoniaka grudkowego; 3) brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab.	3.2.2. Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w monoterapii <u>Obinutuzumab</u> : w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego. 3.3. mosunetuzumab (w formie dożylniej lub podskórnej) w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). Dawkowanie mosunetuzumabu w formie dożylnej Cykl 1: mosunetuzumab podawany w infuzji w dawce: – 1 mg w 1. dniu cyklu 1., – 2 mg w 8. dniu cyklu 1., oraz – 60 mg w 15. dniu cyklu 1. Cykl 2: mosunetuzumab podawany w dawce 60 mg w 1. dniu cyklu 2. Cykl 3 i kolejne: mosunetuzumab podawany w dawce 30 mg w 1. dniu cyklu 3. i każdego kolejnego cyklu.	d) oznaczenie stężenia potasu. Badania wykonuje się: a) w przypadku terapii obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w 1. linii leczenia oraz w przypadku terapii obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w 2. lub kolejnych liniach leczenia – przed każdym cyklem oraz dodatkowo w cyklu 1 przed podaniem obinutuzumabu w dniu 8 i 15, b) w przypadku terapii mosunetuzumab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – przed każdym podaniem leku, c) w przypadku terapii epkorytamabem w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – przed każdym podaniem leku w cyklu 1. i 2. oraz przed każdym cyklem od cyklu 3. oraz dodatkowo morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) przed każdym podaniem leku od cyklu 3.
4.2.3. mosunetuzumab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia 1) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 2) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia chłoniaka grudkowego, w tym przeciwciała anty-CD20 i lek alkilujący lub lenalidomid.	Dawkowanie mosunetuzumabu w formie podskórnej Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). Cykl 1: mosunetuzumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym: - 5 mg w dniu 1. cyklu 1. - 45 mg w dniu 8. cyklu 1. oraz - 45 mg w dniu 15. cyklu 1. Cykl 2 i kolejne - mosunetuzumab podawany w dawce 45mg w dn. 1. każdego cyklu	
4.2.4. epkorytamab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia 1) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 2) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia ogólnoustrojowego chłoniaka grudkowego, w tym przeciwciała anty-CD20 i lek alkilujący lub lenalidomid.	Dawkowanie mosunetuzumabu w formie podskórnej Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). Cykl 1: mosunetuzumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym: - 5 mg w dniu 1. cyklu 1. - 45 mg w dniu 8. cyklu 1. oraz - 45 mg w dniu 15. cyklu 1. Cykl 2 i kolejne - mosunetuzumab podawany w dawce 45mg w dn. 1. każdego cyklu	W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: 14) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 15) oznaczenie aktywności aminotransferazy alanicznej (ALT); 16) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 17) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;
5. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu		

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
gramu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:	Mosunetuzumab należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. Zalecenia dotyczące premedykacji, w tym w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS), zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku.	18) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 19) oznaczenie stężenia elektrolitów;
5) obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w 1. linii leczenia – maksymalny czas leczenia indukującego wynosi 6-8 cykli (w zależności od zastosowanej chemioterapii), a maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata;	Mosunetuzumab należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. Zalecenia dotyczące premedykacji, w tym w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS), zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku.	20) oznaczenie stężenia CRP; 21) oznaczenie stężenia ferrytyny; 22) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 23) oznaczenie APTT;
6) obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną w 2. lub kolejnych liniach leczenia – maksymalny czas leczenia indukującego wynosi 6 cykli, a maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata;	3.4. epkorytamab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). 3.4.1. Cykl 1: <u>Epkorytamab</u> podawany jest podskórnie w dawce:	24) oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 25) oznaczenie stężenia fibrynogenu; 26) oznaczenie stężenia D-dimerów.
7) mosunetuzumabem w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – maksymalny czas leczenia wynosi: a) 8 cykli – w przypadku pacjentów, u których po 8 cyklach stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), albo b) 17 cykli – w przypadku pacjentów, u których po 8 cyklach stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (PR) lub stabilną chorobę (SD) choroby;	– 0,16 mg w dniu 1. cyklu 1., następnie – w dawce 0,8 mg w dniu 8. cyklu 1., następnie – w dawce 3 mg w dniu 15. cyklu 1., a następnie – w dawce 48 mg w dniu 22. cyklu 1.	O częstości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz. Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.
8) epkorytamabem w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.	3.4.2. Od 2 cyklu: <u>Epkorytamab</u> podawany jest podskórnie w dawce 48 mg: – w cyklu 2. i 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu, – od cyklu 4. do cyklu 9. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu, – od 10. cyklu – w dniu 1. każdego cyklu.	W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.
6. Kryteria wyłączenia z programu	Epkorytamab należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. Zalecenia dotyczące premedykacji, w tym w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin	6. Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia:
1) progresja choroby w trakcie leczenia;		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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) okres ciąży lub karmienia 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); brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.	(CRS), zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku. 4. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	1) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR). Badania wykonuje się: a) w przypadku terapii obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w 1. linii leczenia oraz w przypadku terapii obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w 2. lub kolejnych liniach leczenia – po zakończeniu leczenia indukującego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby, b) w przypadku terapii mosunetuzumabem w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – po 8 cyklach leczenia, po 17 cyklach leczenia oraz w przypadku podejrzenia progresji choroby), c) w przypadku terapii epkorytamabem w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – po 6 cyklach leczenia, po 12 cyklach leczenia oraz w przypadku podejrzenia progresji choroby. 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.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
IIA. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI Z DUŻYCH KOMÓREK B		
W ramach części II.A. programu lekowego chorym na niżej wskazane chłoniaki z dużych komórek B udostępnia się poniższe terapie: 1) chorym na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL): a) w 1. linii leczenia – <i>polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</i>; b) w 2. lub kolejnych liniach leczenia: – <i>polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</i>, – <i>tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</i>; c) w 3. lub kolejnych liniach leczenia: – <i>lonkastuksymab tezyryny w monoterapii</i>, – <i>epkorytamab w monoterapii albo glofitamab w monoterapii</i>, 2) chorym na chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) w 3. lub kolejnych liniach leczenia – <i>lonkastuksymab tezyryny w monoterapii</i>. <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> W ramach programu lekowego jest możliwe zastosowanie tylko jednego przeciwciała bispecyficznego (epkorytamabu albo glofitamabu). 2. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii. 3.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej;	1. Dawkowanie leków 1.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). 1.1.1. Cykle 1-6: <u>Polatuzumab wedotyny</u> w dawce 1,8 mg/kg mc. podawany jest w infuzji dożyłnej co 21 dni w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli. Polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid i doksorubicyna mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu po podaniu prednizonu. <u>Rytuksymab</u> – zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu. <u>Cyklofosfamid</u> – zalecana dawka cyklofosfamidu wynosi 750 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu. <u>Doksorubicyna</u> – zalecana dawka doksorubicyny wynosi 50 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu. <u>Prednizon</u> – zalecana dawka prednizonu wynosi 100 mg/dobę doustnie w dniach 1-5 każdego cyklu. 1.1.2. Cykle 7-8: <u>Rytuksymab</u> podawany jest w monoterapii w zalecanej dawce 375 mg/m² pc. w 1. dniu cyklu 7 i cyklu 8. 1.2. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).	1. Badania przy kwalifikacji 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie wskaźnika eGFR, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR); 5) 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; 6) 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; 7) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 8) dodatkowo w przypadku terapii <i>polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</i> – oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 9) dodatkowo w przypadku terapii <i>tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem</i>: a) elektrokardiografia (EKG),

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 5) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	<u>Polatuzumab wedotyny</u> w dawce 1,8 mg/kg mc. podawany jest w infuzji dożylniej 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. <u>Bendamustyna</u> – zalecana dawka wynosi 90 mg/m² pc. /dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu. <u>Rytuksymab</u> – zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu. 1.3. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). 1.3.1. Cykle 1-12: <u>Tafasytamab</u> w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. podawany w infuzji dożylniej: – 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.	b) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA, c) test na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy); 10) dodatkowo w przypadku terapii <i>lonkastuksymabem tezyryny w monoterapii</i> – oznaczenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGTP). W przypadku lokalizacji pozawęzłowej chłoniaka wykonanie innych badań oceniających zaawansowanie chłoniaka oprócz badań w/w- do decyzji lekarza prowadzącego (badania endoskopowe lub inne). 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 2.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem lub polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem 2.1.1. Badania przeprowadzane przed każdym cyklem: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia elektrolitów: a) oznaczenie stężenia sodu, b) oznaczenie stężenia potasu.
3.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii: 3.2.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) uprzednio nieleczony chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 3) międzynarodowy indeks prognostyczny (IPI) 3-5; 4) nieobecność neuropatii obwodowej ≥ 2 stopnia; 5) stężenie bilirubiny ≤ 1,5 razy GGN (górna granica normy dla danego laboratorium).	<u>Lenalidomid</u> – 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.	2.2. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3.2.2. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 3) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia; 4) przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego; 5) nieobecność neuropatii obwodowej ≥ 2 stopnia; 6) stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ razy GGN (górną granicę normy dla danego laboratorium).	1.3.2. Od 13 cyklu: Tafasytamab od 13. cyklu podawany jest w monoterapii w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej – w dniach 1. i 15. każdego cyklu. 1.4. epkorytamab w monoterapii Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). 1.4.1. Cykl 1: <u>Epkorytamab</u> podawany jest podskórnie w dawce: – 0,16 mg w dniu 1. cyklu 1., następnie – w dawce 0,8 mg w dniu 8. cyklu 1., a następnie – w dawce 48 mg w dniu 15. i 22. cyklu 1.	2.2.1. Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem tafasytamabu – morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym). 2.2.2. Badania przeprowadzane przed każdym cyklem: 1) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 3) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
3.2.3. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 3) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia; 4) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego.	1.4.2. Od 2 cyklu: <u>Epkorytamab</u> podawany jest podskórnie w dawce 48 mg: – w cyklu 2. i 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu, – od cyklu 4. do cyklu 9. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu, – od 10. cyklu – w dniu 1. każdego cyklu. Epkorytamab należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. Zalecenia dotyczące premedykacji, w tym w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS), zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku.	2.3. epkorytamab w monoterapii 2.3.1. Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem epkorytamabu – morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym). 2.3.2. Badania przeprowadzane przed każdym podaniem epkorytamabu w cyklu 1. i 2. oraz przed każdym cyklem od cyklu 3.: 1) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 2) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 3) oznaczenie stężenia elektrolitów: a) oznaczenie stężenia sodu,
3.2.4. epkorytamab w monoterapii 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, <i>de novo</i> lub transformacja z indolentnego chłoniaka); 3) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 4) zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia ogólnoustrojowego;	1.5. glofitamab w monoterapii Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). 1.5.1. Cykl 1:	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
5) wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciała anty-CD20; 6) przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego lub wcześniejsze niepowodzenie przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT).	Leczenie wstępne w dniu 1. cyklu 1. prowadzone jest zgodnie z zapisami w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego dla glofitamabu. <u>Glofitamab</u> podawany jest dożylnie w dawce: – 2,5 mg w dniu 8. cyklu 1., a następnie – w dawce 10 mg w dniu 15. cyklu 1.	b) oznaczenie stężenia potasu.
3.2.5. glofitamab w monoterapii 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 3) zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia układowego.	1.5.2. Cykle 2-12: <u>Glofitamab</u> od 2. cyklu podawany jest dożylnie w dawce 30 mg w dniu 1. każdego cyklu. Glofitamab należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. Zalecenia dotyczące premedykacji, w tym w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS), zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku.	2.4. glofitamab w monoterapii 2.4.1. Badania przeprowadzane w cyklu 1. przed leczeniem wstępnym oraz przed każdym podaniem glofitamabu, a następnie przed każdym kolejnym cyklem: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;
3.2.6. lonkastuksymab tezyryny w monoterapii 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) lub chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL); 2) nawrót choroby lub oporność na ostatnią linię leczenia zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji; 3) zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia.	1.6. lonkastuksymab tezyryny w monoterapii Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). <u>Lonkastuksymab tezyryny</u> podawany jest dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dawce: – 0,15 mg/kg m.c. w dniu 1. cyklu 1., następnie – w dawce 0,15 mg/kg m.c. w dniu 1. cyklu 2., a następnie – w dawce 0,075 mg/kg m.c. w dniu 1. cyklu 3. i każdego kolejnego cyklu.	4) oznaczenie stężenia elektrolitów: a) oznaczenie stężenia sodu, b) oznaczenie stężenia potasu. 2.4.2. Badanie przeprowadzane przed każdym cyklem – test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).
3.3. 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 tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w tej części programu.	2. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	2.5. lonkastuksymab tezyryny w monoterapii 2.5.1. Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie aktywności γ -glutamylotransferazy (GGTP), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4. 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) <i>polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</i> – maksymalny czas trwania terapii skojarzonej wynosi 6 cykli, a maksymalny czas leczenia rytuksymabem w monoterapii wynosi 2 cykle (cykl nr 7 i cykl nr 8); 2) <i>polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</i> – leczenie kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli; 3) <i>tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem</i> – 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; 4) <i>epkorytamabem w monoterapii</i> – do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności; 5) <i>glofitamabem w monoterapii</i> – maksymalny czas leczenia wynosi 12 cykli (21-dniowych); 6) <i>lonkastuksymabem tezyryny w monoterapii</i> – do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. 5. Kryteria wyłączenia z programu		3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie wskaźnika eGFR, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 6) oznaczenie stężenia elektrolitów; 7) oznaczenie stężenia CRP; 8) oznaczenie stężenia ferrytyny; 9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 10) oznaczenie APTT; 11) oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 12) oznaczenie stężenia fibrynogenu; 13) oznaczenie stężenia D-dimerów. O częstości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz. Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH 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); 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) okres ciąży lub karmienia 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.		Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Zapisy dotyczące CRS i ICANS dotyczą leczenia epkorytamabem i glofitamabem. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR). Badania wykonywane są: a) po 3 cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia lub w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby – w przypadku terapii <i>polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</i> lub <i>polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</i>, b) po 3 cyklach leczenia (w trakcie 4. miesiąca leczenia), po 6 cyklach leczenia (w trakcie 7. miesiąca leczenia), po 12 cyklach leczenia (w trakcie 13. miesiąca leczenia) oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby – w przypadku terapii <i>tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</i>, c) po 3 cyklach leczenia, po 6 cyklach leczenia i po 12 cyklach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby – w przypadku terapii <i>epkorytamab w monoterapii, glofitamab w monoterapii</i> oraz <i>lonkastuksymab tezyryny w monoterapii</i>. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		badania 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.

II.B. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI Z DUŻYCH KOMÓREK B – TERAPIA CAR-T

W ramach części II.B. programu lekowego chorym na chłoniaki z dużych komórek B udostępnia się poniższe terapie CAR-T:

- 1) chorym na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) lub chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) lub stransformowanego w DLBCL chłoniaka grudkowego (TFL):
 - a) w 2. lub kolejnych liniach leczenia – aksykabtagenem cyloleucelu,
 - albo
 - b) w 3. lub kolejnych liniach leczenia – tisagenlecleucel;
- 2) chorym na pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) w 3. lub kolejnych liniach leczenia – aksykabtagenem cyloleucelu,

zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

1. Kryteria kwalifikacji

Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na chłoniaki powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

1. Dawkowanie leków

Schemat dawkowania aksykabtagenu cyloleucelu oraz tisagenlecleucelu zgodnie zapisami aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych dla tych substancji czynnych.

Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu. Przed podaniem aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami aktualnych 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. Badania

1.1. Badania przy kwalifikacji

- 1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego;
- 2) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 3) ocena funkcji wątroby, tj.:
 - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
 - b) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;
- 4) ocena funkcji nerek, tj.:
 - a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
 - b) oznaczenie klirensu 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 TK lub NMR lub PET-TK;
- 8) elektrokardiografia (EKG);
- 9) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA;
- 10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
- 11) test na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy);

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta. Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3. albo 1.4.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T; 3) czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii; 4) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii; 5) 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. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. linii leczenia chłoniaka DLBCL, HGBCL lub TFL aksykabtageniem cyloleucelu 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) albo chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) albo stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (TFL) (badanie histopatologiczne z okresu rozpoznania lub dodatkowe badanie – jeśli są wskazania kliniczne);	2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.	12) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anty-HBc, anty-HBs – w przypadku dodatnich anty-HBc wykonać HBV DNA); 13) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anty-HCV). 1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) białka ostrej fazy: a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny; 3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: a) oznaczenie APTT, b) oznaczenie INR, c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), d) oznaczenie stężenia fibrynogenu; 4) ocena funkcji nerek (jak w pkt 1.1. wyżej); 5) ocena funkcji wątroby (jak w pkt 1.1. wyżej). 1.3. Badania w dniu następnym po podaniu aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: a) oznaczenie APTT, b) oznaczenie INR, c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), d) oznaczenie stężenia fibrynogenu, e) oznaczenie stężenia D-dimerów; 3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS): a) oznaczenie stężenia CRP,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia immunochemioterapii 1. linii lub choroba oporna na immunochemioterapię 1. linii; 3) kwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (autoHSCT) w momencie kwalifikacji do programu lekowego. 1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia chłoniaka DLBCL, HGBCL lub TFL tisa-genleclucelem albo aksykabtagenem cyloleucelu 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) albo chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) albo stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (TFL); 2) udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego; 3) wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny; 4) oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). 1.4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia chłoniaka PMBCL aksykabtagenem cyloleucelu 1) potwierdzony histologicznie pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL); 2) udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego; 3) wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny;		b) oznaczenie stężenia ferrytyny, c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH). 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 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: a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny, c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), d) oznaczenie APTT, e) oznaczenie INR, f) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), g) oznaczenie stężenia fibrynogenu, h) oznaczenie stężenia D-dimerów; (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 z rozmazem (wzorem odsetkowym); 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 7) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 8) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 9) znaczenie stężenia elektrolitów. Badania wskazane w pkt 4-9 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania aksykab-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4) oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). 2. Określenie czasu leczenia w programie U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie akcyktagenu cytoleucelu albo jedno podanie tisagenlecleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T. 3. 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) okres ciąży lub karmienia 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:		tagenu cytoleucelu albo tisagenlecleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej. Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T: 1) TK lub NMR lub PET-TK. 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.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- a) cyklofosfamid i fludarabina – w przypadku leczenia aksykabtageniem cyloleucelu,
b) cyklofosfamid i fludarabina albo bendamustyna – w przypadku leczenia tisagenlecleucelem;
14) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19).

4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.

III.A. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)

W ramach części III.A. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczu (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 płaszczu;
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 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 lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w

1. Dawkowanie leku

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

2. Modyfikacja dawkowania leku

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

1. Badania przy kwalifikacji

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) ocena wydolności wątroby:
 - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
 - b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 3) ocena wydolności nerek:
 - a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
 - b) oznaczenie wskaźnika eGFR,
 - c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;
- 4) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- 5) oznaczenie stężenia albumin;
- 6) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);
- 7) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR) – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza;
- 8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiające 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 prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką 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 tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. 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;		przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA; 9) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA; 10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, a następnie co najmniej co 3 miesiące: a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) badania wykonywane co 3 miesiące: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania: a) oznaczenie stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek, b) elektrokardiografia (EKG) w celu wykrycia migotania przedsionków. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane po 3. cyklach leczenia (w trakcie 4. miesiąca leczenia), po 6 cyklach leczenia (w trakcie 7. miesiąca leczenia) oraz w przypadku podejrzenia progresji/nawrotu:

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 5) okres ciąży lub karmienia 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) 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.

III.B. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7) – TERAPIA CAR-T

W ramach części III.B. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczu (MCL) udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

1. Kryteria kwalifikacji

Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na chłoniaki 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 chłoniak z komórek płaszczu (MLC);
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;

1. Dawkowanie leku

Schemat dawkowania breksukabtagenu autoleucelu zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla breksukabtagenu autoleucelu. Przed podaniem breksukabtagenu autoleucelu zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Breksukabtagen autoleucelu musi być podawany 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 breksukabtagenem autoleucelu.

1. Badania

1.1. Badania przy kwalifikacji

- 1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego;
- 2) morfologia krwi obwodowej z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 3) ocena funkcji wątroby, tj.:
 - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
 - b) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;
- 4) ocena funkcji nerek, tj.:
 - a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
 - b) oznaczenie klirensu kreatyniny;
- 5) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:
 - a) oznaczenie APTT,
 - b) oznaczenie INR,
 - c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),
 - d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,
 - e) oznaczenie stężenia D-dimerów;

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknięć podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4) stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK); 5) oporność na leczenie zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR) po ostatniej linii leczenia lub progresja choroby po ostatniej linii leczenia; 6) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii; 7) 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 breksukabtagenu autoleucelu. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla breksukabtagenu autoleucelu.	6) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach); 7) badania radiologiczne potwierdzające wznowę lub oporność choroby, z zastosowaniem TK lub NMR lub PET-TK; 8) elektrokardiografia (EKG); 9) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA; 10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 11) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy); 12) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs – w przypadku dodatnich anti-HBc wykonać HBV DNA); 13) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anti-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anti-HCV).

2. Określenie czasu leczenia w programie

U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie breksukabtagenu autoleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.

3. 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) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe;
- 4) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc;
- 5) aktywna hemoliza;
- 6) aktywna koagulopatia;

1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem breksukabtagenu autoleucelu

- 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) białka ostrej fazy:
 - a) oznaczenie stężenia CRP,
 - b) oznaczenie stężenia ferrytyny;
- 3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:
 - a) oznaczenie APTT,
 - b) oznaczenie INR,
 - c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),
 - d) oznaczenie stężenia fibrynogenu;
- 4) ocena funkcji nerek (jak wyżej);
- 5) ocena funkcji wątroby (jak wyżej).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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 lub C; 11) aktywna choroba autoimmunologiczna; 12) pierwotny niedobór odporności; 13) aktywna, przewlekła lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) po przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych; 14) żywa szczepionka podana w ciągu 6 tygodni przed planowanym rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej; 15) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków, jak: cyklofosfamid i fludarabina; 16) nawrót choroby bez ekspresji CD19 po wcześniejszej terapii anty-CD19; 17) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19).		1.3. Badania w dniu następnym po podaniu breksukabtagenu autoleucelu 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: a) oznaczenie APTT, b) oznaczenie INR, c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), d) oznaczenie stężenia fibrynogenu, e) oznaczenie stężenia D-dimerów; 3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS): a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny, c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH).
4. Kryteria wyłączenia z programu wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania breksukabtagenu autoleucelu.		2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T: 1) przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji należy codziennie monitorować pacjenta w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u niego objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych; 2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny, c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), d) oznaczenie APTT, e) oznaczenie INR, f) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), g) oznaczenie stężenia fibrynogenu,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		h) oznaczenie stężenia D-dimerów; (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 z rozmazem (wzorem odsetkowym); 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 7) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 8) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 9) oznaczenie stężenia elektrolitów. Badania wskazane w pkt 4-9 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania breksukabtagenu autoleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej. Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T: 1) TK lub NMR lub PET-TK.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		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. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.

IV. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA STREFY BRZEŻNEJ (MZL) (ICD-10: C85.1, C85.7)

W ramach części IV. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka strefy brzeżnej (MZL) udostępnia się terapię zanubrutynibem w monoterapii, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

1. Kryteria kwalifikacji

- 1) potwierdzone rozpoznanie chłoniaka strefy brzeżnej, niezależnie od jego podtypu i lokalizacji, zgodnie z obowiązującymi klasyfikacjami;
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 4) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia systemowego, w tym zawierającej przeciwciało anti-CD20;
- 5) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;
- 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 7) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
- 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;

1. Dawkowanie leku

Zalecana dawka zanubrutynibu wynosi 320 mg na dobę. Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę albo podzielić na dwie dawki po 160 mg i przyjmować dwa razy na dobę.

2. 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 wątroby:
 - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
 - b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 3) ocena wydolności nerek:
 - a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
 - b) oznaczenie wskaźnika eGFR,
 - c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;
- 4) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- 5) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);
- 6) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR) – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza;
- 7) 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;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiające w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 11) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni zabrutynibem w monoterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. 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) okres ciąży lub karmienia piersią;		8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA; 9) elektrokardiografia (EKG); 10) 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 (np. badania endoskopowe lub inne). 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co najmniej raz na 3 miesiące: a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek, 2) raz na 3 miesiące – elektrokardiografia (EKG). 3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badania wykonywane po 3. cyklach leczenia (w trakcie 4. miesiąca leczenia), po 6 cyklach leczenia (w trakcie 7. miesiąca leczenia), po 12 cyklach leczenia (w trakcie 13. miesiąca leczenia), po 24 cyklach leczenia (w trakcie 25. miesiąca leczenia) oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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.		a) TK lub PET-TK lub NMR lub inne badania oceniające zaawansowanie choroby w przypadku pozawęzłowej lokalizacji chłoniaka – rodzaj badań do decyzji lekarza. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, które były zastosowane podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania 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 lub przez Zespół Koordynacyjny (jeśli dotyczy) dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) całkowita odpowiedź (CR), b) częściowa odpowiedź (PR), c) choroba stabilna (SD), d) brak odpowiedzi (NR),

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		e) progresja choroby (PD), f) przeżycie bez progresji choroby (PFS), g) przeżycie całkowite (OS); Zespół Koordynacyjny (w przypadku, gdy występuje, zgodnie z opisem wskazanym w odpowiedniej części programu) analizuje przekazane dane dotyczące ww. wskaźników skuteczności terapii i podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym (tj. w odpowiedniej części programu) na koniec każdego roku; 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.

Lunsumio
(mosunetuzumab)

do wstrzyknień podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja patomorfologiczna chłoniaka grudkowego (PTOK 2020).....	18
Tabela 2. Kryteria oceny zajęcia narządów/tkanek przez chłoniaka według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (PTOK 2020a).....	19
Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (PTOK 2020a).....	20
Tabela 4. Indeks rokowniczy FLIPI (PTOK 2020).....	21
Tabela 5. Indeks rokowniczy FLIPI2 (PTOK 2020).....	21
Tabela 6. Liczba zachorowań i zgonów związanych z rozpoznaniem ICD-10 C82 w Polsce w 2023 r. (KRN 2025).....	23
Tabela 7. Współczynniki zachorowalności i umieralności dla rozpoznaniem ICD-10 C82 w Polsce w 2023 r. (KRN 2025).....	23
Tabela 8. Liczba indywidualnych numerów PESEL, dla których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C82 (wraz z podkodami) (AOTMiT 137/2023).....	24
Tabela 9. Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym w latach 2010-2013 w Polsce (Drapała 2015).....	25
Tabela 10. Wartość nakładów NFZ na procedury z zakresu hematologii onkologicznej u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym w latach 2010-2013 w Polsce (Drapała 2015).....	25
Tabela 11. Obciążenie chorobowe związane z zachorowaniem na chłoniaki nieziarnicze (ICD-10 C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) w Polsce w 2019 roku (AOTMiT 5/2022).....	26
Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C82 (ZUS 2025).....	26
Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 C82 (ZUS 2025).....	27
Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10 C82 (ZUS 2025).....	27
Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C82 (ZUS 2025).....	29
Tabela 16. Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego według GELF i BNL z późniejszymi modyfikacjami (PTOK 2020).....	30
Tabela 17. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	34
Tabela 18. Prognozowana zapadalność na chłoniaki nieziarnicze (ICD-10: C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) – dane Globocan.....	42
Tabela 19. Prognozy epidemiologiczne dla chłoniaków nieziarniczych (NHL) w Polsce.....	43
Tabela 20. Oszacowanie liczebności chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka grudkowego w Polsce.....	44
Tabela 21. Opis ocenianej interwencji – mosunetuzumab s.c.....	46
Tabela 22. Rekomendacje AOTMiT dla produktu leczniczego Lunsumio.....	59

Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Lunsumio.....	61
Tabela 24. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	66
Tabela 25. Kryteria PICOS.....	68
Tabela 26. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.	73
Tabela 27. Opis komparatora – mosunetuzumab i.v.....	74
Tabela 28. Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (załącznik B.12.FM. do MZ 17/03/2026).	86
Tabela 29. Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do MZ 17/03/2026).....	87
Tabela 30. Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL w ramach refundacji aptecznej (załącznik A do MZ 17/03/2026).....	107
Tabela 31. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (załącznik B.12.FM. do MZ 17/03/2026).	113
Tabela 32. Wnioskowany program lekowy.	136

Piśmiennictwo

- Alperovich 2016** Alperovich A, Batlevi C, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Copeland AR, Joffe E, Caron P, Drulinsky P, Gerecitano JF, Hamilton A, Hamlin PA, Horwitz SM, Intlekofer AM, Kumar A, Matasar MJ, Moskowitz AJ, Moskowitz CH, Noy A, Palomba ML, Portlock CS, Sauter CS, Straus DJ, Zelenetz AD, Ni A, Seshan VE, Younes A. Benchmark of progression free survival for multiple lines of therapy in follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2016;128(22):2955. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.2955.2955>
- AOTMiT 10/03/2023** AOTMiT. Lunsumio (mosunetuzumab) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Opracowanie analityczne nr: 13/2023. Data ukończenia: 10.03.2023. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RA-PORTY/2023/13_Lunsumio_reoptr.pdf Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- AOTMiT 137/2023** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Lunsumio (mosunetuzumab) w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.47.2023 Data ukończenia: 7.02.2024 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 4/2023** Posiedzenie Rady Przejrzystości 4/2023 w dniu 23.01.2023 r. Dostęp online pod adresem: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/posiedzenie-rady-przejrzystosci-4-2023-w-dniu-23-01-2023-r/> Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- AOTMiT 5/2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 03.02.2022, Opracowanie analityczne: Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82). Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 nr 5/2022. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RA-PORTY/2022/Copiktra_5_2022_BIP.pdf Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- AOTMiT RP Lunsumio 14/2024** AOTMiT. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 14/2024 z dnia 22 lutego 2024 r. w sprawie oceny produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki Bkomórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Dostępne online pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/137/REK/2024%2002%2022%20BP%20RP%2014_2024%20Lunsumio_BIP_REOPTR.pdf Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- AOTMiT SRP Lunsumio 13/2024** AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2024 z dnia 19 lutego 2024 roku w sprawie oceny leku Lunsumio (mosunetuzumab) w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki Bkomórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Dostępne online pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/137/SRP/U_401_8_34_19022024_s_13_Lunsumio_mosunetuzumab_w_ref_REOPTR.pdf Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton

	P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. <i>BMJ</i> . 2004 Jun 19;328(7454):1490.
AWMSG/AWTTC 2022	AWMSG/AWTTC. Medicine name: mosunetuzumab (Lunsumio®). Reference number: 4690. Indication: As monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies. Date of issue: 27/05/2022. Dostępne online pod adresem: https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/mosunetuzumab-lunsumio/ Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
Batlevi 2020	Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Caron PC, Falchi L, Hamilton A, Hamlin PA, Horwitz SM, Joffe E, Kumar A, Matasar MJ, Moskowitz AJ, Moskowitz CH, Noy A, Owens C, Palomba LM, Straus D, von Keudell G, Zelenetz AD, Seshan VE, Younes A. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. <i>Blood Cancer J</i> . 2020 Jul 17;10(7):74. doi: 10.1038/s41408-020-00340-z.
CADTH/CDA-AMC 2025	CADTH/CDA-AMC. Generic Name: Mosunetuzumab. Project Number: PC0434-001. Dostępne online pod adresem: https://www.cda-amc.ca/mosunetuzumab-sc Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
CADTH/CDA-AMC 2025a	CADTH/CDA-AMC. Generic Name: Mosunetuzumab. Project Number: PC0434-000. Dostępne online pod adresem: https://www.cda-amc.ca/mosunetuzumab-0 Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
Caridà 2025	Caridà G, Martino EA, Bruzzese A, Caracciolo D, Labanca C, Mendicino F, Lucia E, Olivito V, Rossi T, Neri A, Vigna E, Tassone P, Tagliaferri P, Morabito F, Gentile M. Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Current Advances and Emerging Perspectives. <i>Eur J Haematol</i> . 2025 May;114(5):775-784. doi: 10.1111/ejh.14401.
Casulo 2022	Casulo C, Larson MC, Lunde JJ, Habermann TM, Lossos IS, Wang Y, Nastoupil LJ, Strouse C, Chihara D, Martin P, Cohen JB, Kahl BS, Burack WR, Koff JL, Mun Y, Masaquel A, Wu M, Wei MC, Shewade A, Li J, Cerhan J, Flowers CR, Link BK, Maurer MJ. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CREWE): a multicentre cohort study. <i>Lancet Haematol</i> . 2022 Apr;9(4):e289-e300. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00033-3.
Chihara 2025	Chihara D, Yang S, Bains Chawla S, Zhang G, Wang A, Yu J, Arnette D, Rivas Navarro F, Blaedel J, Mutebi A. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with follicular lymphoma: a SEER-Medicare analysis. <i>Blood Neoplasia</i> . 2025 Feb 21;2(2):100080. doi: 10.1016/j.bneo.2025.100080.
CHMP Lunsumio 2025	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation). Lunsumio mosunetuzumab. 18 September 2025. EMA/CHMP/289787/2025. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/lunsumio Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
ChPL Lunsumio 2025	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lunsumio z dnia 17.11.2025 r. – EMEA/H/C/005680/X/0015. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lunsumio Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
Day 2025	Day JR, Larson MC, Durani U, Koff JL, Wang Y, Habermann TM, Lossos IS, Nastoupil LJ, Strouse C, Chihara D, Martin P, Leonard JP, Cohen JB, Kahl BS, Ruan J, Burack WR, Friedberg JW, Cerhan JR, Flowers CR, Link BK, Maurer MJ, Casulo C. Treatment patterns and

- outcomes in follicular lymphoma with POD24: an analysis from the LEO Consortium. *Blood Adv.* 2025 Mar 11;9(5):1013-1023. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014053.
- DGHO 2025** DGHO. Onkopedia leitlinien. Follikuläres Lymphom. ICD-10 C82. Stand Juli 2025. Dostępne online pod adresem: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>
Data ostatniego dostępu: 13.01.2026 r.
- Drapała 2015** Drapała A., Karczewicz E., Zalewska H., Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2015, „Hematologia onkologiczna – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe”
- EMA 2016** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2017 r. (a trakcie aktualizacji). Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- EMA 2017** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi – stosowanie punktów końcowych typu PROs, dokument EMA z 2016 r. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- EMA 2021** EMA. Mosunetuzumab. EU/3/21/2517 - orphan designation for treatment of follicular lymphoma. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2517>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- Enmark 2024** Enemark MH, Hemmingsen JK, Andersen MD, Hybel TE, Bjørn ME, Josefsson PL, Pedersen LM, Juul MB, Pedersen RS, Thorsgaard M, Sillesen IB, Plesner TL, Hamilton-Dutoit SJ, Jensen P, Madsen C, Ludvigsen M. Progression of disease within 24 months (POD24) in follicular lymphoma in the rituximab era: incidence, clinicopathological risk factors, and outcome in a population-based Danish cohort. *Blood Cancer J.* 2024 Sep 30;14(1):167. doi: 10.1038/s41408-024-01150-3.
- ESMO 2025** Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, Ferreri AJM, Giné E, Kersten MJ, Ladetto M, Specht L, Thieblemont C, Walewski J, Zucca E, Jerkeman M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025 Nov;36(11):1263-1284. doi: 10.1016/j.annonc.2025.07.014. Epub 2025 Aug 5.
- ESMO 2026** ESMO Living Guideline: Lymphomas, 1.1 February 2026. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-lymphomas>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- FDA Lunsumio 2022** Lunsumio. Dostępne online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761263s000lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- Ferreri 2023** Ferreri AJM, Zinzani PL, Messina C, Valsecchi D, Rendace MC, Premoli E, Giacomini E, Veronesi C, Degli Esposti L, Di Matteo P. Burden of Illness in Follicular Lymphoma with Multiple Lines of Treatment, Italian RWE Analysis. *Cancers (Basel).* 2023 Sep 2;15(17):4403. doi: 10.3390/cancers15174403.
- GELTAMO 2026** Peñalver FJ, Magnano L, Alonso-Álvarez S, Jiménez-Ubieto A, López-Guillermo A, Sancho JM. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Patients with Follicular Lym-

- phoma-Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) 2025. *Cancers* (Basel). 2026 Jan 27;18(3):395. doi: 10.3390/cancers18030395.
- HAS 2023** HAS. LUNSUMIO (mosunetuzumab). Médicament - Mis en ligne le 30 nov. 2023. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3476485/fr/lunsumio-mosunetuzumab
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- Huntington 2022** Huntington SF, Appukkuttan S, Wang W, Du Y, Hopson S, Babajanyan S. Treatment Patterns of Follicular Lymphoma in the United States: A Claims Analysis. *J Health Econ Outcomes Res.* 2022 Oct 24;9(2):115-122. doi: 10.36469/001c.38070. PMID: 36348725; PMCID: PMC9603402.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- ICD-11 2025** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2025-01. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- IQWiG 2022** IQWiG. [G22-24] Mosunetuzumab (Follikulärem Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Letzte Aktualisierung 04.10.2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/g22-24.html>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- Johnson 2024** Johnson PC, Bailey A, Ma Q, Milloy N, Biondi E, Quek RGW, Weatherby S, Barlow S. Quality of Life Evaluation in Patients with Follicular Cell Lymphoma: A Real-World Study in Europe and the United States. *Adv Ther.* 2024 Aug;41(8):3342-3361. doi: 10.1007/s12325-024-02882-1.
- Kanas 2022** Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon E Arnason. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma.* 2022 Jan;63(1):54-63. doi: 10.1080/10428194.2021.1975188.
- Kaseb 2026** Kaseb H, Ali MA, Gasalberti DP, Koshy NV. Follicular Lymphoma. 2024 Mar 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538206/>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- KE Lunsumio 2022** KOMISJA EUROPEJSKA. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 3.6.2022 r. udzielająca na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady pozwolenia na dopuszczenie do obrotu „Lunsumio - mosunetuzumab”, sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220603155779/dec_155779_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- KE Lunsumio 2025** KOMISJA EUROPEJSKA Bruksela, dnia 17.11.2025 C(2025)7961 final. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 17.11.2025 r. w sprawie zmiany warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego decyzją C(2025)2451 final dla „Lunsumio - mosunetuzumab”, sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251117167778/dec_167778_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 21.11.2025 r.

- KRN 2025** Krajowy Rejestr Nowotworów. Opracowanie własne na podstawie danych zawartych na portalu. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- Link 2013** Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, Slager SL, Thompson CA, Inwards DJ, Johnston PB, Colgan JP, Witzig TE, Habermann TM, Cerhan JR. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3272-8. doi: 10.1200/JCO.2012.48.3990.
- Lossos 2011** Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Jun;24(2):147-63. doi: 10.1016/j.beha.2011.02.006.
- Luminari 2012** Luminari S, Bellei M, Biasoli I, Federico M. Follicular lymphoma - treatment and prognostic factors. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(1):54-9. doi: 10.5581/1516-8484.20120015.
- Mounié 2020** Mounié M, Costa N, Conte C, Petiot D, Fabre D, Despas F, Lapeyre-Mestre M, Laurent G, Savy N, Molinier L. Real-world costs of illness of Hodgkin and the main B-Cell Non-Hodgkin lymphomas in France. *J Med Econ*. 2020 Mar;23(3):235-242. doi: 10.1080/13696998.2019.1702990.
- Mozas 2020** Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A, Rivero A, Garrote M, Balagué O, González-Farré B, Velloza L, Baumann T, Giné E, Delgado J, Villamor N, Campo E, Magnano L, López-Guillermo A. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. *Blood Cancer J*. 2020 Mar 5;10(3):31. doi: 10.1038/s41408-020-0299-0. PMID: 32139690; PMCID: PMC7058022.
- MPZ 2019** Mapy potrzeb zdrowotnych – dane za 2019 rok, Analiza struktury problemów zdrowotnych wg wskaźnika chorobowość (wartości bezwzględne w 2019 r.) dla populacji kobiet i mężczyzn w Polsce - wszystkie grupy wiekowe (populacja 38.4 mln osób)
Dostęp online pod adresem: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- MZ 17/03/2026** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 3.2026** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas. Version 3.2026 – March 12, 2026.
- NCPE 2025** NCPE. Mosunetuzumab (Lunsumio®). HTA ID: 23023. Indication: Mosunetuzumab (Lunsumio®) as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma who have received at least two prior systemic therapies. NCPE assessment completed: 24/03/2025. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/mosunetuzumab-lunsumio-hta-id-23023/>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.

- NFZ 2025** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP
Dostępne online pod adresem: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- NICE 2023** NICE. Mosunetuzumab for treating relapsed or refractory follicular lymphoma. Technology appraisal guidance. Reference number: TA892, Published: 31 May 2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta892/chapter/1-Recommendations>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- NICE 2025** NICE. Subcutaneous mosunetuzumab for treating relapsed or refractory follicular lymphoma after 2 or more treatments. TSID 12081. Awaiting development. Reference number: GID-TA11705. Expected publication date: TBC. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11705>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- PTOK 2020** PTOK. Lech-Marańda E. Chłoniak grudkowy. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- PTOK 2020a** PTOK. Warzocha K, Lech-Marańda E. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.3.Ocena_stopnia_zaa-wansowania_i_odpowiedzi_na_leczenie_u_chorych_na_ch%20oniaka_Hodgkina_i_ch%20oniaki_nie-Hodgkin_200520.pdf
Data ostatniego dostępu: 21.01.2025 r.
- Rivas-Delgado 2019** Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, Dlouhy I, Baumann T, Rovira J, González-Farre B, Martínez A, Balague O, Delgado J, Villamor N, Giné E, Campo E, Sancho-Cia JM, López-Guillermo A. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2019 Mar;184(5):753-759. doi: 10.1111/bjh.15708.
- Shah 2023** Shah B, Xue M, Furnback W, Seymour E, Kim J, Chuang PY, Dec M, Yang K. Global clinical, economic, health-related quality of life burden, and treatment outcomes in follicular lymphoma: a systematic review. *Value Health.* 2023;26(12):S153-S154.
- SMC 2023** SMC. Medicine name: mosunetuzumab (Lunsumio). SMC ID: SMC2542. Indication: As monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies. Date advice published: 11 September 2023. Dostępne online pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mosunetuzumab-lunsumio-full-smc2542/>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.
- Solal-Céligny 2004** Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haïoun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004 Sep 1;104(5):1258-65. doi: 10.1182/blood-2003-12-4434.
- Tsang 2024** Tsang M, Durani U, Day JR, Larson MC, Holets M, Yost KJ, Cohen JB, Friedberg JW, Lossos IS, Martin P, Kahl BS, Habermann TM, Nastoupil L, Cerhan JR, Flowers CR, Link BK, Casulo

- C, Maurer MJ. Understanding the patient perspective on treatment preferences for follicular lymphoma. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):7598. doi:10.1182/blood-2024-210968
- Warzocha 2025** Warzocha K. VI.G.3.2. Chłoniak grudkowy. Interna Szczeklika [wydanie online] Data weryfikacji: 3 czerwca 2025
- Wojciechowska 2022** Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Dostępne online pod adresem: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- ZUS 2025** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2026 r.