Załącznik B.12.FM.

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
I. 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 – *obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną)*; 2) w 2. lub kolejnych liniach leczenia – *obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną*; *3)* w 3. lub kolejnych liniach leczenia: a) *mosunetuzumabem w monoterapii*, lub b) *epkorytamabem w monoterapii.* zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. **1. Kryteria kwalifikacji** Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. 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;	**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) Obinutuzumab w cyklu 1.: w dawce 1000 mg podawany w skojarzeniu z chemioterapią w 1. dniu (dopuszcza się rozdzielenie dawki na 100 mg w 1. dniu i na 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia. Obinutuzumab w cyklach 2-6 lub 2-8 *(liczba cykli oraz ich długość zależna od zastosowanego schematu chemioterapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego):* w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia. Chemioterapia: 1) CHOP – zgodne ze standardowym	**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;

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. **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;	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/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. 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.	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). **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 dodatkowo w cyklu

3) brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu 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 przeciwciało 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 przeciwciało anty-CD20 i lek alkilujący lub lenalidomid. **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	<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. 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. **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	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

kolejnych liniach leczenia – maksymalny czas leczenia indukującego wynosi 6 cykli, a maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata; 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. **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	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, - 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	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 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.

(PML); 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.	Leczniczego dla tego leku. **2. Modyfikacja dawkowania leków** Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	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.
II. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI Z DUŻYCH KOMÓREK B		
W ramach części II. 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,* - *glofitamab w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną;* 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	**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 dożylnej 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/m^2 pc. w 1. dniu każdego cyklu. Cyklofosfamid – zalecana dawka cyklofosfamidu wynosi 750 mg/m^2 pc. w 1. dniu każdego cyklu.	**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-

złośliwości (HGBCL) w 3. lub kolejnych liniach leczenia – *lonkastuksymab tezyryny w monoterapii*.

zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

1. Kryteria kwalifikacji

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii.

1.1. 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

Doksorubicyna – zalecana dawka doksorubicyny wynosi 50 mg/m^2 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:

Rytuksymab podawany jest w monoterapii w zalecanej dawce 375 mg/m^2 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).

Polatuzumab wedotyny w dawce 1,8 mg/kg mc. podawany jest w infuzji dożylnej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli.

Polatuzumab wedotyny, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu.

Zaleca się, aby nie przekraczać dawki polatuzumabu wedotyny powyżej 240 mg/cykl.

Bendamustyna – zalecana dawka wynosi 90 mg/m^2 pc. /dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu.

Rytuksymab – zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m^2 pc. w 1. dniu każdego cyklu.

1.3. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem

HCV badanie HCV-RNA;
7) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
8) dodatkowo w przypadku terapii *polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem* oraz *glofitamabem w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną* – oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
9) dodatkowo w przypadku terapii *tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem*:
   a) elektrokardiografia (EKG),
   b) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA,
   c) test na HIV (przeciwciała anty-HIV w surowicy);
10) dodatkowo w przypadku terapii *lonkastuksymabem tezyryny w monoterapii* – 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

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). **1.2.2. 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 ≤ 1,5 razy GGN (górna granica normy dla danego laboratorium). **1.2.3. 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	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 dożylnej: - w cyklu 1. – w dniach 1., 4., 8., 15., i 22., - w cyklu 2. i 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu, - od cyklu 4. do cyklu 12. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu. <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. 1.3.2. Od 13 cyklu: Tafasytamab od 13. cyklu podawany jest w monoterapii w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. w infuzji dożylnej – w dniach 1. i 15. każdego cyklu. **1.4. glofitamab w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną**	(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. **2.2. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem** 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); **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

momencie kwalifikacji do programu lekowego. **1.2.4. glofitamab w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną** 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 autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego. **1.2.5. epkorytamab w monoterapii** 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 2) chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *de novo* 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). **1.2.6. glofitamab w monoterapii** 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);	Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). 1.4.1. Cykl 1: 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. Gemcytabina – podawana jest dożylnie w dawce 1000 mg/ m^2 pc. w dniu 2. cyklu 1., przed podaniem oksaliplatyny. Oksaliplatyna – podawana jest dożylnie w dawce 100 mg/ m^2 pc. w dniu 2. cyklu 1. 1.4.2. Cykle 2-8: <u>Glofitamab</u> od 2. do 8. cyklu podawany jest dożylnie w dawce 30 mg w dniu 1. każdego cyklu, przed podaniem gemcytabiny i oksaliplatyny. Gemcytabina – od 2. do 8. cyklu podawana jest dożylnie w dawce 1000 mg/ m^2 pc. w dniu 1. albo w dniu 2. każdego cyklu, przed podaniem oksaliplatyny. Oksaliplatyna – od 2. do 8. cyklu podawana jest dożylnie w dawce 100 mg/ m^2 pc. w dniu 1. albo w dniu 2. każdego cyklu, po podaniu gemcytabiny. 1.4.3. Cykle 9-12:	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, b) oznaczenie stężenia potasu. **2.4. glofitamab w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną** lub **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,

2) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; 3) zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia układowego. **1.2.7. 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. **1.3.** 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. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii: 1) *polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem* – maksymalny czas trwania terapii skojarzonej wynosi 6 cykli, a maksymalny czas leczenia rytuksymabem w monoterapii wynosi 2 cykle	Glofitamab od 9. do 12. cyklu podawany jest w monoterapii – dożylnie w dawce 30 mg w dniu 1. każdego cyklu. **1.5. epkorytamab w monoterapii** Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). 1.5.1. 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. 1.5.2. 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.	b) oznaczenie stężenia potasu. 2.4.2. Badanie przeprowadzane przed każdym cyklem – test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). **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; 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;

(cykl nr 7 i cykl nr 8); 2) *polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem* – leczenie kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli; 3) *tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem* – maksymalny czas leczenia tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem wynosi 12 cykli, natomiast przez kolejne cykle tafasytamab jest podawany w monoterapii do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności; *4) glofitamabem w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną* – maksymalny czas leczenia glofitamabem w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną wynosi 8 cykli, następnie glofitamab podawany jest w monoterapii maksymalnie przez 4 cykle (od 9. do 12. cyklu); 5) *epkorytamabem w monoterapii* – do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności; 6) *glofitamabem w monoterapii* – maksymalny czas leczenia wynosi 12 cykli (21-dniowych); 7) *lonkastuksymabem tezyryny w monoterapii* – do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) progresja choroby w trakcie leczenia; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego	**1.6. glofitamab w monoterapii** Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). 1.6.1. 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. 1.6.2. Cykle 2-12: Glofitamab 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. **1.7. lonkastuksymab tezyryny w monoterapii** Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). Lonkastuksymab tezyryny podawany jest dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dawce: - 0,15 mg/kg m.c. w dniu 1. cyklu 1., następnie	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. 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 *polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem* lub *polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem*, b) po 3 cyklach leczenia (w trakcie 4. miesiąca leczenia), po 6

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.	- 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. Modyfikacja dawkowania leków** Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	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 *tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem*, 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 *glofitamab w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną, epkorytamab w monoterapii*, *glofitamab w monoterapii* oraz *lonkastuksymab tezyryny w monoterapii*. 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 płaszcza (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.	**1. Badania przy kwalifikacji** 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej

1. Kryteria kwalifikacji 1) potwierdzone rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszcza; 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 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; 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. Modyfikacja dawkowania leku** Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	(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 przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA; 9) 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; 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

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.		(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: 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	**1. Dawkowanie leku** Zalecana dawka zanubrutynibu wynosi 320 mg	**1. Badania przy kwalifikacji** 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);

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 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 umożliwiająca 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 zanubrutynibem w monoterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych	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.	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; 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) 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

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; 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.		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: 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 odpowiednie chłoniaki B-komórkowe, zgodnie ze wskazanymi w opisie 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 płaszcza (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. Dawkowanie leków

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 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 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. 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);
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:

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 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)		a) oznaczenie APTT, b) oznaczenie INR, c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), d) oznaczenie stężenia fibrynogenu, e) oznaczenie stężenia D-dimerów. **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

albo chłoniak z komórek B o wysokim stopniu 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 anty-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 tisagenlecleucelem 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);		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 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);

2) udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego; 3) wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anty-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 anty-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 płaszcza (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		5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 7) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 8) oznaczenie stężenie 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 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. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana

całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR) po 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 autoleucel). 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;		zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.

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 tisagenlecleucelem; 14) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19); 15) dodatkowo w przypadku terapii breksukabtagenem auloleucel: a) aktywna, przewlekła lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) po przeszczepieniu allogenicznych 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; 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.