

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 – <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 – <i>mosunetuzumabem w monoterapii</i>, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 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.) 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 aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;	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 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 Leczniczego):</u> w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia. <u>Chemioterapia:</u>	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;

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 umożliwiające 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 zakończeniu	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 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) 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 dodatkowo w cyklu 1 przed podaniem obinutuzumabu w dniu 8 i 15,
---	---	---

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. 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; 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.	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. 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.	b) w przypadku terapii mosunetuzumab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – przed każdym podaniem leku. 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. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.
---	--	---

3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby w trakcie leczenia, oceniana po podaniu co najmniej 2 cykli leczenia; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku lub na białka mysie (reakcje związane z wlewem 4. stopnia wg CTCAE oraz powtórne wystąpienie reakcji związanych z wlewem stopnia 3.), uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) 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); 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.	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. 2. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	Zapisy dotyczące CRS i ICANS dotyczą leczenia mosunetuzumabem. 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 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 – po zakończeniu leczenia indukującego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby (nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia), b) w przypadku terapii mosunetuzumab w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia – po 8 cyklach leczenia, po 17 cyklach leczenia oraz w przypadku podejrzenia progresji choroby (nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia). 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.A. 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). 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;	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 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. <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. 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); 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), b) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA, c) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy);
---	---	--

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 umożliwiające 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); 2) uprzednio nieleczonego chłoniaka rozlanego 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).	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.	10) dodatkowo w przypadku terapii <i>lonkastuksymabem tezyryny</i> w <i>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. 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:
--	--	--

1.2.2. 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). 1.2.3. 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. 1.2.4. 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;	<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 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. 1.4.2. Od 2 cyklu:	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 ciąży (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 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 monoterapii
--	---	--

4) zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia ogólnoustrojowego; 5) wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20; 6) przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego lub wcześniejsze niepowodzenie przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT). 1.2.5. 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. 1.2.6. 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. 1.3. 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	<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. 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. <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. 1.5.2. Cykle 2-12: <u>Glofitamab</u> od 2. cyklu podawany jest dożylnie w dawce 30 mg w dniu 1. każdego cyklu.	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. 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.
--	--	---

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) <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. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby w trakcie leczenia;	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. 1.6. 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. 2. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	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. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Zapisy dotyczące CRS i ICANS dotyczą leczenia epkorytamabem i glofitamabem.
---	--	--

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.		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 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.
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 (PMBC) w 3. lub kolejnych liniach leczenia – aksykabtagenem cyloleucelu, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 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. albo 1.3. albo 1.4.) dla poszczególnych terapii.	1. Dawkowanie leków Schemat dawkowania <u>aksykabtagenu cyloleucelu</u> oraz <u>tisagenlecleucelu</u> zgodnie z 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	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 anti-HIV w surowicy);

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 aktykaptagenu cytoleucelu albo tisagenlecleucelu. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. linii leczenia chłoniaka DLBCL, HGBCL lub TFL aktykaptagenem cytoleucelu 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.	leczonymi aktykaptagenem cytoleucelu lub tisagenlecleucel. 2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla aktykaptagenu cytoleucelu 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 aktykaptagenu cytoleucelu 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 aktykaptagenu cytoleucelu 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,
---	---	--

1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia chłoniaka DLBCL, HGBCL lub TFL tisagenlecleucelom albo aksykabtagenem cytoleucelu 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 cytoleucelu 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). 2. Określenie czasu leczenia w programie		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) 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);
--	--	--

U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie akcykaptagenu 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: a) cyklofosfamid i fludarabina – w przypadku leczenia akcykaptagenem cytoleucelu, b) cyklofosfamid i fludarabina albo bendamustyna – w przypadku leczenia tisagenlecleulem;		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 akcykaptagenu 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.
--	--	---

14) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19). 4. Kryteria wyłączenia z programu 1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania aktykabtagenu cytoleucelu 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 płaszcza (MCL) udostępnia się terapię ibrutynibem w monoterapii, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 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;	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. 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 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

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 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. 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;		dotadniego 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 (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
---	--	--

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.		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 płaszcza (MCL) udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 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 płaszcza (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; 4) stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK);	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	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;

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. 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; 7) zakrzepowe zapalenie żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy;	fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi breksukabtageniem autoleucelu. 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). 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).
---	--	--

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 allogenicznych 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). 4. Kryteria wyłączenia z programu 1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania breksukabtagenu autoleucelu.		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). 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); 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. 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, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 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;	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;

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 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;		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 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
---	--	--

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.		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.
		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.
--	--	---