Załącznik B.12.

**LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI ZŁOŚLIWE (ICD - 10 C82, C83)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** | |
| **Część I: Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD – 10 C.82.0; C.82.1; C.82.7) – pierwsza linia.** | | | | |
| 1. **Kryteria kwalifikacji:**   Do leczenia kwalifikowani są wcześniej nieleczeni pacjenci z chłoniakiem grudkowym spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:   1. wiek ≥18 roku życia; 2. potwierdzony histologicznie zaawansowany chłoniak grudkowy (stadium II bulky, III, IV wg Ann Arbor); 3. stan ogólny według WHO 0 – 2. 4. **Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:**   1)czynne zakażenie HBV lub HCV;  2) aktywność AST lub ALT przekraczająca ponad 5 razy wartość górnej granicy normy dla danego laboratorium;  3) stężenie bilirubiny przekraczające 3 razy wartość górnej granicy normy dla danego laboratorium;  4) niewydolność krążenia wg skali NYHA > II;  5) niewydolność wieńcowa wg skali CSS > II;  6) inne czynne, ciężkie zakażenia;  7) ciąża.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu. Maksymalny czas leczenia indukcyjnego wynosi 6-8 cykli w zależności od zastosowanej chemioterapii, zaś maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata.   1. **Kryteria wyłączenia z programu:** 2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na obinutuzumab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie (reakcje związane z wlewem 4. stopnia wg CTCAE oraz powtórne wystąpienie reakcji związanych z wlewem stopnia 3.); 3. wystąpienie powikłań narządowych 4. stopnia, związanych z leczeniem obinutuzumabem; 4. progresja choroby w trakcie leczenia, oceniana po podaniu co najmniej 2 cykli leczenia; 5. rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML); 6. czynne zakażenie HBV lub HCV; 7. ciąża. | * + - 1. **Dawkowanie:**  1. **Chłoniak złośliwy typu grudkowego wymagający leczenia – leczenie indukcyjne:**   *Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z chemioterapią - CHOP, CVP lub Bendamustyna)*  *Cykl 1*  Obinutuzumab w dawce 1000 mg w skojarzeniu  z chemioterapią podaje się w 1 dniu ((dopuszcza się rozdzielenie dawki -100 mg w 1. dniu i 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia.  *Cykle 2-6 lub 2-8 (liczba cykli oraz ich długość zależna od zastosowanego schematu chemioterapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego)*  Obinutuzumab w dawce 1000 mg w skojarzeniu  z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia.  Leczenie indukcyjne obejmuje nie więcej niż 8 cykli.   1. **Chłoniak złośliwy typu grudkowego – leczenie podtrzymujące**   Obinutuzumab w dawce 1000 mg w monoterapii podaje się raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego. | | | * + - 1. **Badania przy kwalifikacji:**  1. morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 2. ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT, i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi); 3. aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4. badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR); 5. badanie histologiczne węzła chłonnego lub tkanki pozawęzłowej w tym ocena obecności antygenu CD20; 6. badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA; 7. badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA; 8. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.   Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.   * + - 1. **Monitorowanie leczenia:**   Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku:   * 1. morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;   2. stężenie kreatyniny w surowicy krwi;   3. stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi;   4. elektrolity (stężenie sodu i potasu);   5. aktywność AST, ALT;   6. stężenie bilirubiny w surowicy krwi.   Badanie przeprowadzane po zakończeniu leczenia indukcyjnego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby (nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia)   1. badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR).   **3. Monitorowanie programu:**   1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia  i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2. uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (rejestrze SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz  na zakończenie leczenia; 3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |
| **Część II: Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD – 10 C.82.0; C.82.1; C.82.7) – oporność lub progresja** | | | | |
| **1. Kryteria kwalifikacji:**  Do leczenia kwalifikowani są pacjenci z chłoniakiem grudkowym spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:   1. wiek ≥18 roku życia; 2. potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego; 3. brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu  leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab; 4. stan ogólny według WHO 0 – 2.   **2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:**   1. czynne zakażenie HBV lub HCV; 2. aktywność AST lub ALT przekraczająca ponad 5 razy wartość górnej granicy normy; 3. stężenie bilirubiny przekraczające 3 razy wartość górnej granicy normy; 4. niewydolność krążenia wg NYHA >II; 5. niewydolność wieńcowa wg CCS > II; 6. inne czynne, ciężkie zakażenia; 7. ciąża.   **3. Określenie czasu leczenia w programie**  Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu. Maksymalny czas leczenia indukcyjnego wynosi 6 cykli, zaś maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata.  **4. Kryteria wyłączenia z programu:**   1. wystąpienie objawów nadwrażliwości na obinutuzumab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie; (reakcje związane z wlewem 4. stopnia wg CTCAE oraz powtórne wystąpienie reakcji związanych z wlewem stopnia 3.); 2. wystąpienie powikłań narządowych 4. stopnia; 3. progresja choroby w trakcie leczenia oceniana po podaniu co najmniej 2 cykli leczenia; 4. potwierdzone rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii; 5. czynne zakażenie HBV lub HCV; 6. ciąża. | * + - 1. **Dawkowanie:**  1. **Chłoniak złośliwy typu grudkowego - leczenie indukcyjne**   *Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z bendamustyną)*  *Cykl 1*  Obinutuzumab podaje się w skojarzeniu z bendamustyną w zalecanej dawce 1000mg w 1. dniu (dopuszcza się rozdzielenie dawki -100 mg w 1. dniu i 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.  *Cykle 2-6*  Zalecaną dawkę obinutuzumabu - 1000 mg w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia.  Bendamustynę w dawce 90 mg/m2  podaje się dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia (*cykle 1-6*). Dopuszcza się redukcję dawki zgodnie z zapisem w ChPL.   1. **Chłoniak złośliwy typu grudkowego - leczenie podtrzymujące**   Obinutuzumab w dawce 1000 mg w monoterapii podaje się raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby. | | | **1. Badania przy kwalifikacji:**   1. morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 2. ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita); 3. aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4. badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR); 5. badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb; a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA; 6. badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA; 7. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.   Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.  **2. Monitorowanie leczenia**  Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku:   1. morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 2. stężenie kreatyniny; 3. stężenie kwasu moczowego; 4. elektrolity (stężenie sodu i potasu); 5. aktywność AST, ALT; 6. stężenie bilirubiny.   Badania przeprowadzane po zakończeniu leczenia indukcyjnego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby (nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia):   1. badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR).   **3. Monitorowanie 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |
| **Część III: Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD- 10 C.82; C.83)** | | | | |
| **1. Kryteria kwalifikacji**   1. potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania   lub   1. potwierdzony histologicznie chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka   oraz   1. wiek powyżej 18 roku życia; 2. stan ogólny według WHO 0 - 2; 3. wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują); 4. dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje).   **2. Określenie czasu leczenia w programie**  Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.  **3. Kryteria wyłączenia**   1. wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie; 2. toksyczność według WHO powyżej 3; 3. stan sprawności według WHO 3 - 4; 4. brak skuteczności leku po 2 cyklach stosowania; 5. progresja lub nawrót choroby w okresie 6 miesięcy przy leczeniu rytuksymabem; 6. niewydolność serca w IV klasie według NYHA; 7. czynne ciężkie zakażenie; 8. ciąża. | **1. Dawkowanie**   1. **Chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania - leczenie indukcyjne**   Rytuksymab podawany jest w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni.  *Pierwszy cykl leczenia*  Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m2 pow. ciała w postaci wlewu dożylnego.  *Kolejne cykle leczenia*  Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m2 pow. ciała w postaci wlewu dożylnego albo w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl .  Leczenie indukcyjne obejmuje nie więcej niż 8 podań.   1. **Chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania - leczenie podtrzymujące**    1. u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem dawka wynosi 375mg/m2 powierzchni ciała raz na 2 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego dożylnie albo 1400mg/cykl raz na 2 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego podskórnie; terapię prowadzi się do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat,    2. upacjentów w fazie nawrotu choroby lub w przypadku oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem dawka wynosi 375 mg/m2 powierzchni ciała raz na 3 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego dożylnie albo 1400mg/cykl raz na 3 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego podskórnie; terapię prowadzi się do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat. 2. **Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B**   U pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B rytuksymab podawany jest w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni.  *Pierwszy cykl leczenia*  Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m2 pow. ciała w postaci wlewu dożylnego.  *Kolejne cykle leczenia*  Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m2 pow. ciała w postaci wlewu dożylnego albo w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl .  Leczenie obejmuje nie więcej niż 8 podań. | | | **1. Badania przy kwalifikacji**   1. morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 2. ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita); 3. aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 4. badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR); 5. badanie histologiczne węzła chłonnego lub tkanki pozawęzłowej w tym ocena obecności antygenu CD20; 6. badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb; a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA; 7. badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA; 8. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.   Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.  **2. Monitorowanie leczenia**  Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:   1. morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 2. stężenie kreatyniny; 3. stężenie kwasu moczowego; 4. elektrolity (stężenie sodu i potasu); 5. aktywność AST, ALT; 6. stężenie bilirubiny.   Badania przeprowadzane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po 8 cyklach (odpowiednio do ilości cykli w zastosowanym schemacie leczenia):   1. Badanie obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR); 2. EKG (u chorych leczonych schematem  R-CHOP).   **3. Monitorowanie programu**   1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. |