Załącznik B.66.

**LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI T-KOMÓRKOWE (ICD-10: C84)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| 1. **LECZENIE CHORYCH NA PIERWOTNIE SKÓRNE CHŁONIAKI T-KOMÓRKOWE** | | | |
| **W ramach części I. programu lekowego udostępnia się poniższe terapie:**   * + - 1. **chorym na ziarniniaka grzybiastego:**           1. ***beksaroten w monoterapii,***          2. ***brentuksymab vedotin w monoterapii*,**       2. **chorym na zespół Sezary’ego:**          1. ***beksaroten w monoterapii*,**       3. **chorym na pierwotnie skórnego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (pcALCL):**          1. ***brentuksymab vedotin 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. albo 1.3. albo 1.4.) dla poszczególnych terapii.   * 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**      + 1. wiek 18 lat i powyżej;        2. stan sprawności według WHO 0-2 (w przypadku kwalifikacji do leczenia beksarotenem dopuszcza się stan sprawności według WHO 3 – jeśli wynika z zaawansowania chłoniaka);        3. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;        4. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;        5. nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;        6. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego;        7. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.   2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia ziarniniaka grzybiastego**      1. ***beksaroten w monoterapii***         1. potwierdzona badaniem histopatologicznym skóry diagnoza ziarniniaka grzybiastego;         2. stadium zaawansowania określone jako IB lub powyżej, według stopnia zaawansowania TNMB (klasyfikacja ISCL i EORTC);         3. spełnienie jednego z poniższych kryteriów:            1. progresja choroby w trakcie leczenia metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN) prowadzonego przez minimum 3 miesiące, potwierdzona w trakcie co najmniej dwóch kolejnych wizyt lekarskich,   lub   * + - * 1. nieakceptowalna (w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji WHO) oraz nawracająca pomimo modyfikacji dawkowania toksyczność terapii metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN),   lub   * + - * 1. nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem systemowym;       1. zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży (w postaci niehormonalnych środków antykoncepcyjnych) w trakcie terapii oraz do 24 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki beksarotenu.     1. ***brentuksymab vedotin w monoterapii***        1. potwierdzona badaniem histopatologicznym skóry diagnoza ziarniniaka grzybiastego;        2. stadium zaawansowania określone jako IB lub powyżej, według stopnia zaawansowania TNMB (klasyfikacja ISCL i EORTC);        3. potwierdzona immunohistochemicznie obecność antygenu CD30 w przynajmniej jednej z pobranych biopsji zmian w ziarniniaku grzybiastym;        4. w przypadku stadium choroby:           1. IB-IIA spełnienie jednego z poniższych kryteriów:   progresja choroby w trakcie wcześniejszego leczenia systemowego, w tym beksarotenem, potwierdzona w trakcie co najmniej dwóch kolejnych wizyt lekarskich,  lub  nieakceptowalna (w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji WHO) oraz nawracająca pomimo modyfikacji dawkowania toksyczność wcześniejszego leczenia systemowego, w tym beksarotenem,  lub  nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem systemowym, w tym beksarotenem,   * + - * 1. IIB lub wyższym – nawrót lub progresja choroby, niezależnie od rodzaju wcześniejszego leczenia systemowego;       1. zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.   1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia zespołu Sezary’ego**      1. ***beksaroten w monoterapii***         1. potwierdzona w oparciu o wynik cytometrii diagnoza zespołu Sezary’ego;         2. spełnienie jednego z poniższych kryteriów:            1. progresja choroby w trakcie leczenia metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN) prowadzonego przez minimum 3 miesiące, potwierdzona w trakcie co najmniej dwóch kolejnych wizyt lekarskich,   lub   * + - * 1. nieakceptowalna (w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji WHO) oraz nawracająca pomimo modyfikacji dawkowania toksyczność terapii metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN),   lub   * + - * 1. nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem systemowym;       1. zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży (w postaci niehormonalnych środków antykoncepcyjnych) w trakcie terapii oraz do 24 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki beksarotenu.   1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia pierwotnie skórnego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (pcALCL)**      1. ***brentuksymab vedotin w monoterapii***         1. potwierdzona badaniem histopatologicznym skóry diagnoza pierwotnie skórnego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (pcALCL);         2. potwierdzona immunohistochemicznie obecność antygenu CD30 w jednej biopsji zmian w pcALCL;         3. zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.   2. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.  1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak  z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:   * + - 1. *brentuksymabem vedotin w monoterapii* – leczenie trwa maksymalnie do 16 cykli.  1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * + 1. progresja choroby w trakcie leczenia, przy czym w celu potwierdzenia progresji wymagany jest okres dwumiesięcznej obserwacji;        2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku;        3. toksyczność:           1. w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji WHO w przypadku, gdy nie dochodzi do poprawy stanu zdrowia lub gdy objawy toksyczne nie ustępują mimo modyfikacji dawkowania albo po odstawieniu leku – w przypadku terapii *beksarotenem w monoterapii,*           2. wymagająca przerwania leczenia zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego – w przypadku terapii *brentuksymabem vedotin w monoterapii;*        4. ciąża lub karmienie piersią;        5. pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;        6. rezygnacja pacjenta. 2. **Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej – w przypadku terapii *beksarotenem  w monoterapii***    * + 1. z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej;        2. kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.;        3. pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu;        4. pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem. | 1. **Dawkowanie**    1. ***beksaroten w monoterapii* – w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i w leczeniu zespołu Sezary’ego**   Zalecana dawka początkowa bekasrotenu to 300 mg/m2 pc./dobę. Obliczenie dawki początkowej zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.  W ramach programu dopuszczalne jest rozpoczęcie terapii od dawki beksarotenu 150 mg/m2 p.c./dobę, podawanej przez okres 14 dni, po których należy zwiększyć dawkę do 300 mg/m2 p.c./dobę   * 1. ***brentuksymab vedotin w monoterapii* – w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i w leczeniu pierwotnie skórnego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (pcALCL)**   Zalecana dawka brentuksymabu vedotin wynosi 1,8 mg/kg mc. podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie.   1. **Modyfikacja dawkowania leków**   Modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. | | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. stężenie kreatyniny;        3. aktywność AST i ALT, stężenie bilirubiny całkowitej;        4. stężenie glukozy we krwi;        5. określenie TNMB i mSWAT;        6. tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej lub RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);        7. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);        8. badanie immunohistochemiczne na obecność antygenu CD30+ w tkance chłoniaka – w przypadku kwalifikacji do leczenia brentuksymabem vedotin;        9. stężenie TSH oraz fT4, triglicerydy, cholesterol całkowity, frakcja HDL i LDL – w przypadku kwalifikacji do leczenia beksarotenem;        10. EKG z opisem – w przypadku kwalifikacji do leczenia beksarotenem. 2. **Monitorowanie leczenia**    1. **ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sezary’ego *beksarotenem w monoterapii***       * 1. badania wykonywane 2 razy w ciągu pierwszych 30 dni terapii, a następnie 1 raz w każdym kolejnym miesiącu terapii (przy wydawaniu leku):            1. morfologia krwi z rozmazem,            2. stężenie kreatyniny,            3. aktywność AST i ALT, stężenie bilirubiny całkowitej,            4. stężenie glukozy we krwi,            5. stężenie TSH oraz fT4,            6. triglicerydy, cholesterol całkowity, frakcja HDL i LDL;         2. kontrolne badania obrazowe wykonywane w zależności od potrzeb klinicznych;         3. raz na 2 miesiące – wypełnienie skali mSWAT.   Monitorowanie leczenia pacjentów, o których mowa w kolumnie „Świadczeniobiorcy” w pkt 4 „*Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej – w przypadku terapii beksarotenem”* powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.   * 1. **ziarniniaka grzybiastego lub** **pierwotnie skórnego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (pcALCL) *brentuksymabem vedotin w monoterapii***      + 1. badania wykonywane przed każdym podaniem leku:           1. morfologia krwi z rozmazem,           2. stężenie kreatyniny,           3. aktywność AST i ALT, stężenie bilirubiny całkowitej,           4. stężenie glukozy we krwi;        2. kontrolne badania obrazowe wykonywane w zależności od potrzeb klinicznych;        3. raz na 2 miesiące – wypełnienie skali mSWAT.  1. **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 elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (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 NFZ.   W przypadku pacjentów, o których mowa w kolumnie „Świadczeniobiorcy” w pkt 4.1) nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. |
| **II. LECZENIE CHORYCH NA UKŁADOWEGO CHŁONIAKA ANAPLASTYCZNEGO Z DUŻYCH KOMÓREK (sALCL)** | | | |
| **W ramach części II. programu lekowego chorym na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL) udostępnia się terapie:**   * + - 1. **w I linii leczenia**          1. ***brentuksymab vedotin w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP)*,**       2. **w II i kolejnych liniach leczenia**          1. ***brentuksymab vedotin 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. **Ogólne kryteria kwalifikacji**      + 1. stan sprawności według WHO 0-2;        2. potwierdzona histologicznie diagnoza układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL);        3. potwierdzona immunohistochemicznie obecność antygenu CD30;        4. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;        5. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;        6. zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego;        7. nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;        8. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego;        9. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.   2. **Kryteria kwalifikacji do I linii leczenia**      + 1. wiek 18 lat i powyżej;        2. brak wcześniejszego leczenia układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL).   3. **Kryteria kwalifikacji do II i kolejnych linii leczenia**      + 1. oporność na leczenie lub nawrót po leczeniu układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL).   4. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.  1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak  z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:   * + - 1. *brentuksymabem vedotin w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP)* – leczenie trwa maksymalnie do 8 cykli;       2. *brentuksymabem vedotin w monoterapii* – leczenie trwa maksymalnie do 16 cykli.  1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * + 1. brak skuteczności terapii definiowany jako:           1. progresja choroby w trakcie leczenia nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia – w przypadku terapii w I linii leczenia,           2. progresja choroby w trakcie leczenia nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia, albo brak częściowej odpowiedzi po 8 cyklach leczenia albo nawrót choroby w trakcie trwania leczenia – w przypadku terapii w II lub kolejnych liniach leczenia;        2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku;        3. toksyczność według WHO powyżej 3;        4. pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;        5. ciąża lub karmienie piersią;        6. rezygnacja pacjenta. | 1. **Dawkowanie**    1. ***brentuksymab vedotin w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP)***   Brentuksymab vedotin: Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.  Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.  Cyklofosfamid: zalecana dawka to 750 mg/m2 pc. podawana we wlewie dożylnym co 3 tygodnie.  Doksorubicyna: zalecana dawka to 50/m2 pc. podawana we wlewie dożylnym co 3 tygodnie.  Prednizon: zalecana dawka to 100 mg podawana doustnie w dniach 1-5 każdego 3-tygodniowego cyklu.  Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu.  Leczenie może trwać maksymalnie 8 cykli.   * 1. ***brentuksymab vedotin w monoterapii***   Dorośli:  Zalecana dawka brentuksymabu vedotin u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej wynosi 1,8 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.  Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.  Dzieci:  Zalecana dawka brentuksymabu vedotin u pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia wynosi 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie lub 1,2 mg/kg m.c. (max. 120 mg) co 7 lub 14 dni.  Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu.  Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu powinni otrzymać maksymalnie do szesnastu cykli leczenia (w ciągu około roku).   1. **Modyfikacja dawkowania leków**   Modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. stężenie kreatyniny;        3. aktywność AST i ALT, stężenie bilirubiny całkowitej;        4. stężenie glukozy we krwi;        5. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);        6. badanie immunohistochemiczne na obecność antygenu CD30+ w tkance chłoniaka;        7. badanie obrazowe: tomografia komputerowa (TK) lub tomografia emisyjna pozytonowa (PET/TK). 2. **Monitorowanie leczenia**     1. badania wykonywane przed każdym podaniem leku:       * 1. morfologia krwi z rozmazem;         2. stężenie kreatyniny;         3. aktywność AST i ALT, stężenie bilirubiny całkowitej;         4. stężenie glukozy we krwi.    2. badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia – badania obrazowe TK lub PET/TK zmian opisywanych w badaniu kwalifikującym do programu wykonywane:       * 1. po 3. lub po 4. cyklu leczenia i po zakończeniu leczenia oraz w razie klinicznego podejrzenia progresji choroby – w przypadku terapii w I linii leczenia;         2. po 2. i 8. cyklu leczenia lub w razie klinicznego podejrzenia progresji lub nawrotu choroby wymagającego potwierdzenia takimi badaniami – w przypadku terapii w II i kolejnych liniach leczenia.   Kryteria odpowiedzi na leczenie brentuksymabem vedotin – należy stosować według aktualnych rekomendacji.   1. **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 elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (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 NFZ. | |