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

lub1. potwierdzony histologicznie chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka

oraz1. 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.
 |