Załącznik B.12.

**LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI ZŁOŚLIWE (ICD - 10 C82.0; C82.1; C82.7)**

|  |
| --- |
| **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.
1. **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.
2. **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**
	* 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, związanych z leczeniem obinutuzumabem;
		3. progresja choroby w trakcie leczenia, oceniana po podaniu co najmniej 2 cykli leczenia;
		4. rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML);
		5. czynne zakażenie HBV lub HCV;
		6. 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).
1. **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.
1. **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.
2. **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.1. **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.1. **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).
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 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.
 |