

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

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<b>Część I: Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD – 10 C.82.0; C.82.1; C.82.7) – pierwsza linia.</b>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji:</b> Do leczenia kwalifikowani są wcześniej nieleczeni pacjenci z chłoniakiem grudkowym spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek <math>\geq 18</math> roku życia;</li> <li>2) potwierdzony histologicznie zaawansowany chłoniak grudkowy (stadium II bulky, III, IV wg Ann Arbor);</li> <li>3) stan ogólny według WHO 0 – 2.</li> </ol> <p><b>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) czynne zakażenie HBV lub HCV;</li> <li>2) aktywność AST lub ALT przekraczająca ponad 5 razy wartość górnej granicy normy dla danego laboratorium;</li> <li>3) stężenie bilirubiny przekraczające 3 razy wartość górnej granicy normy dla danego laboratorium;</li> <li>4) niewydolność krążenia wg skali NYHA &gt; II;</li> <li>5) niewydolność wieńcowa wg skali CSS &gt; II;</li> <li>6) inne czynne, ciężkie zakażenia;</li> <li>7) ciąża.</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie:</b></p> <p><b>1) Chłoniak złośliwy typu grudkowego wymagający leczenia – leczenie indukcyjne:</b> <i>Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z chemioterapią - CHOP, CVP lub Bendamustyna)</i></p> <p><i>Cykl 1</i></p> <p>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.</p> <p><i>Cykle 2-6 lub 2-8 (liczba cykli oraz ich długość zależna od zastosowanego schematu chemioterapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego)</i></p> <p>Obinutuzumab w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia.</p> <p>Leczenie indukcyjne obejmuje nie więcej niż 8 cykli.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;</li> <li>2) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT, i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi);</li> <li>3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>4) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);</li> <li>5) badanie histologiczne węzła chłonnego lub tkanki pozawęzłowej w tym ocena obecności antygenu CD20;</li> <li>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;</li> <li>7) 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;</li> <li>8) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ol> <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p>

<p><b>3. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>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.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.);</li> <li>2) wystąpienie powikłań narządowych 4. stopnia, związanych z leczeniem obinutuzumabem;</li> <li>3) progresja choroby w trakcie leczenia, oceniana po podaniu co najmniej 2 cykli leczenia;</li> <li>4) rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML);</li> <li>5) czynne zakażenie HBV lub HCV;</li> <li>6) ciąża.</li> </ol>	<p><b>2) Chłoniak złośliwy typu grudkowego – leczenie podtrzymujące</b></p> <p>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.</p>	<p><b>2. Monitorowanie leczenia:</b></p> <p>Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;</li> <li>2) stężenie kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>3) stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi;</li> <li>4) elektrolity (stężenie sodu i potasu);</li> <li>5) aktywność AST, ALT;</li> <li>6) stężenie bilirubiny w surowicy krwi.</li> </ol> <p>Badanie przeprowadzane po zakończeniu leczenia indukcyjnego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby (nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR).</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>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;</li> <li>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.</li> </ol>
--	--	--

**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  $\geq 18$  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 leczenia 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.

**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/m<sup>2</sup> podaje się dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia (*cykle 1-6*). Dopuszcza się redukcję dawki zgodnie z zapisem w ChPL.

**2) 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 anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-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):

<p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.);</li> <li>2) wystąpienie powikłań narządowych 4. stopnia;</li> <li>3) progresja choroby w trakcie leczenia oceniana po podaniu co najmniej 2 cykli leczenia;</li> <li>4) potwierdzone rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii;</li> <li>5) czynne zakażenie HBV lub HCV;</li> <li>6) ciąża.</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR).</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>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;</li> <li>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.</li> </ol>
--	--	---

**Część III: Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD- 10 C.82; C.83)**

<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania</li> </ol> <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) potwierdzony histologicznie chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka</li> </ol> <p>oraz</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>4) stan ogólny według WHO 0 - 2;</li> <li>5) wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują);</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p><b>1) Chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania - leczenie indukcyjne</b></p> <p>Rytuksymab podawany jest w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni.</p> <p style="text-align: center;"><i>Pierwszy cykl leczenia</i></p> <p>Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała w postaci wlewu dożylnego.</p> <p style="text-align: center;"><i>Kolejne cykle leczenia</i></p> <p>Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała w postaci wlewu dożylnego albo w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl .</p> <p>Leczenie indukcyjne obejmuje nie więcej niż 8 podań.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;</li> <li>2) ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita);</li> <li>3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>4) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);</li> <li>5) badanie histologiczne węzła chłonnego lub tkanki pozawęzłowej w tym ocena obecności antygenu CD20;</li> <li>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;</li> <li>7) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-</li> </ol>
---	--	--

<p>6) dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje).</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b> Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie;</li> <li>2) toksyczność według WHO powyżej 3;</li> <li>3) stan sprawności według WHO 3 - 4;</li> <li>4) brak skuteczności leku po 2 cyklach stosowania;</li> <li>5) progresja lub nawrót choroby w okresie 6 miesięcy przy leczeniu rytuksymabem;</li> <li>6) niewydolność serca w IV klasie według NYHA;</li> <li>7) czynne ciężkie zakażenie;</li> <li>8) ciąża.</li> </ol>	<p><b>2) Chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania - leczenie podtrzymujące</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem dawka wynosi 375mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 2 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego dożylnie albo 1400mg/cykl raz na 2 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego podskórnio; terapię prowadzi się do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat,</li> <li>b) u pacjentów 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/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego dożylnie albo 1400mg/cykl raz na 3 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego podskórnio; terapię prowadzi się do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.</li> </ol> <p><b>3) Chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B</b> U pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B rytuksymab podawany jest w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni.</p> <p><i>Pierwszy cykl leczenia</i> Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała w postaci wlewu dożylnego.</p> <p><i>Kolejne cykle leczenia</i> Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> 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.</p>	<p>HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA;</p> <p>8) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b> Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;</li> <li>2) stężenie kreatyniny;</li> <li>3) stężenie kwasu moczowego;</li> <li>4) elektrolity (stężenie sodu i potasu);</li> <li>5) aktywność AST, ALT;</li> <li>6) stężenie bilirubiny.</li> </ol> <p>Badania przeprowadzane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po 8 cyklach (odpowiednio do ilości cykli w zastosowanym schemacie leczenia):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badanie obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);</li> <li>2) EKG (u chorych leczonych schematem R-CHOP).</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>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;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do</li> </ol>
--	---	--

		NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---