Załącznik B.77.

LECZENIE CHORYCH NA KLASYCZNEGO CHŁONIAKA HODGKINA (ICD-10: C81)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
W ramach programu lekowego chorym na chłoniaka Hodgkina udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami: 1) pacjentom z nieleczonym uprzednio chłoniakiem Hodgkina w 1. linii leczenia: *a) brentuksymab vedotin w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (BrAVD),* albo *b) brentuksymab vedotin w skojarzeniu z etopozydem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, dakarbazyną i deksametazonem (BrECADD);* 2) pacjentom z opornym lub nawrotowym chłoniakiem Hodgkina: *a) brentuksymab vedotin w monoterapii,* *b) niwolumab w monoterapii.* **1. Kryteria kwalifikacji** Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii. **1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji**	**1. Dawkowanie leków** **1.1. Dawkowanie w 1. linii leczenia** **1.1.1. *BrAVD*** Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). *Brentuksymab vedotin*: zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6. Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg. *Doksorubicyna*: zalecana dawka wynosi 25 mg/m^2 p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6. *Winblastyna*: zalecana dawka wynosi 6 mg/m^2 p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6. *Dakarbazyna*: zalecana dawka wynosi 375 mg/m^2 p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6. Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu.	**1. Badania przy kwalifikacji** 1) badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia rozpoznania chłoniaka Hodgkina wraz z badaniem immunohistochemicznym potwierdzającym obecność antygenu CD30 – w przypadku kwalifikacji do 1. linii leczenia; 2) badanie obrazowe: tomografia emisyjna pozytonowa (PET/TK) lub ewentualnie tomografia komputerowa (TK) dokumentująca zmiany: szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy mniejszej; 3) udokumentowanie obecności antygenu CD30 w tkance chłoniaka badaniem immunohistochemicznym – w przypadku terapii *brentuksymabem vedotin* – w nawrotowym chłoniaku Hodgkina, a w przypadku oporności choroby wystarczające jest badanie immunohistochemiczne i udokumentowanie obecności antygenu CD30 we wcześniejszym badaniu histopatologicznym; 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 8) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);

1) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 2) potwierdzony histologicznie klasyczny chłoniak Hodgkina; 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń. **1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia** **1.2.1. *BrAVD*** 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) brak wcześniejszego leczenia chłoniaka Hodgkina; 3) rozpoznanie chłoniaka Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania. **1.2.2. *BrECADD*** 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) brak wcześniejszego leczenia chłoniaka Hodgkina; 3) rozpoznanie chłoniaka Hodgkina w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka, tj. masa *bulky*	Profilaktyka ze wspomaganiem czynnikiem wzrostu (G-CSF) jest zalecana od podania pierwszej dawki zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. **1.1.2. *BrECADD*** Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). *Brentuksymab vedotin*: zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut, w dniu 1. każdego cyklu 1-6. Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg. *Etopozyd*: zalecana dawka wynosi 150 mg/m^2 p.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 60 minut w 2., 3 i 4 dniu każdego cyklu 1-6. *Cyklofosfamid*: zalecana dawka wynosi 1250 mg/m^2 p.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 60 minut w 2. dniu każdego cyklu 1-6. *Doksorubicyna*: zalecana dawka wynosi 40 mg/m^2 p.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut w 2. dniu każdego cyklu 1-6. *Dakarbazyna*: zalecana dawka wynosi 250 mg/m^2 p.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 120 minut w 3. i 4. dniu każdego cyklu 1- 6. *Deksametazon*: zalecana dawka wynosi 40 mg podawana doustnie w 2., 3, 4 i 5. dniu każdego	9) oznaczenie stężenia glukozy we krwi – w przypadku terapii z zastosowaniem *brentuksymabu vedotin*; 10) oznaczenie stężenia TSH – w przypadku terapii *niwolumabem w monoterapii*. **2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia** **2.1. *BrAVD lub BrECADD* lub *brentuksymab vedotin w monoterapii*** Badania wykonywane przed każdym podaniem *brentuksymabu vedotin*: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 5) oznaczenie stężenia glukozy we krwi. **2.2. *niwolumab w monoterapii*** Badania wykonywane co 6-12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 5) oznaczenie stężenia TSH; 6) oznaczenie stężenie sodu; 7) oznaczenie stężenia potasu; 8) oznaczenie stężenia wapnia.

(≥ 10 cm lub ≥ 1/3 maksymalnego wymiaru poprzecznego klatki piersiowej) lub zmiany pozawęzłowe albo w III lub IV stadium zaawansowania. **1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina** **1.3.1. *brentuksymab vedotin w monoterapii*** Do leczenia *brentuksymabem vedotin* w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający poniższe kryterium 1) albo 2): 1) stwierdzony nawrót lub oporność na leczenie: a) po przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych szpiku (auto-HSCT) lub b) po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia, w przypadku, gdy auto-HSCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, albo 2) po auto-HSCT ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby, definiowanym jako obecność co najmniej jednego z poniższych czynników ryzyka: a) oporność na pierwszą linię leczenia; b) nawrót do 12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia; c) zajęcie tkanki pozawęzłowej w nawrocie choroby przed auto-HSCT (pierwsza dawka brentuksymabu powinna być podana między 30. a 45. dniem po auto-HSCT). **1.3.2. *niwolumab w monoterapii***	cyklu 1-6. Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. Profilaktykę pierwotną ze wspomaganiem czynnikiem wzrostu (G-CSF) należy stosować od 5. dnia każdego cyklu u wszystkich chorych. Profilaktyka antybiotykowa musi być podawana 3 razy w tygodniu przez cały czas trwania chemioterapii. Zgodnie z ChPL zalecane jest wstępne leczenie deksametazonem przez 4 dni przed pierwszym cyklem chemioterapii u pacjentów w wieku > 40 lat lub też można postępować według uznania lekarza. W przypadku wystąpienia określonej toksyczności schematu *BrECADD*, zgodnie z ChPL należy obowiązkowo de-eskalować leki w kolejnych cyklach do: poziomu 3 (etopozyd 125 mg/m² i cyklofosfamid 1100 mg/m²), poziomu 2 (etopozyd 100 mg/m² i cyklofosfamid 950 mg/m²), poziomu 1 (etopozyd 100 mg/m² i cyklofosfamid 800 mg/m²) lub poziomu wyjściowego (najniższa dawka, tj. etopozyd 100 mg/m², doksorubicyna 35 mg/m² i cyklofosfamid 650 mg/m²). Jeśli chory po 2 cyklach BrECADD uzyskuje negatywny wynik badania PET-TK, można zastosować łącznie tylko 4 cykle *BrECADD*. **1.2. Dawkowanie w leczeniu chorych na**	**3. Monitorowanie skuteczności leczenia** 1) PET/TK (zmian opisywanych w badaniu kwalifikującym do programu) lub TK. Badanie wykonuje się: a) w przypadku terapii *BrAVD* – po 6. cyklu leczenia lub w razie klinicznego podejrzenia progresji lub nawrotu choroby; b) w przypadku terapii *BrECADD* – po 2. i 6. cyklu leczenia lub w razie klinicznego podejrzenia progresji lub nawrotu choroby; c) w przypadku terapii *brentuksymab w monoterapii* – po 2. i 8. cyklu leczenia lub w razie klinicznego podejrzenia progresji lub nawrotu choroby; d) w przypadku terapii *niwolumabem w monoterapii* – po 3 miesiącach leczenia albo wcześniej zależnie od wskazań klinicznych, a u chorych reagujących na leczenie badania obrazowe należy następnie wykonywać co pół roku. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami. **4. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

1) wiek 12 lat i powyżej;
2) stwierdzony nawrót lub oporność na leczenie po wcześniejszym przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych szpiku (auto-HSCT) oraz po leczeniu *brentuksymabem vedotin* albo nawrót lub oporność po wcześniejszym leczeniu *brentuksymabem vedotin*, gdy auto-HSCT nie stanowiło opcji leczenia;
3) brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa.

1.4. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

2. 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) *BrAVD* – leczenie może trwać maksymalnie do 6 cykli;
2) *BrECADD* – leczenie może trwać maksymalnie do 6 cykli;
3) *brentuksymabem vedotin w monoterapii* – leczenie może trwać maksymalnie do 16 cykli podanych w ciągu około roku.

U chorych kwalifikowanych do programu według kryterium 1.3.1.1.b) i odpowiadających na leczenie *brentuksymabem vedotin*, wykonanie auto-HSCT nie wyklucza kontynuacji

opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina

1.2.1. ***brentuksymab vedotin w monoterapii***

Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).

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 mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie lub 1,2 mg/kg mc. (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).

1.2.2. ***niwolumab w monoterapii***

Dorośli: Zalecana dawka *niwolumabu* u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej wynosi 240 mg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 2 tygodnie.

Dzieci w wieku 12-18 lat: Zalecana dawka *niwolumabu* wynosi 3mg/kg mc. podawana we

2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:
   a) przy monitorowaniu skuteczności leczenia za pomocą badania PET/TK:
      - całkowita metaboliczna remisja (CMR),
      - brak całkowitej metabolicznej remisji:
        i. częściowa metaboliczna remisja (PMR),
        ii. stabilizacja metaboliczna (SMD),
        iii. progresja metaboliczna (PMD),
      - przeżycie bez progresji choroby (PFS),
      - przeżycie całkowite (OS);
   b) przy monitorowaniu skuteczności leczenia za pomocą badania TK:
      - całkowita odpowiedź (CR),
      - częściowa odpowiedź (PR),
      - choroba stabilna (SD),
      - brak odpowiedzi (NR),
      - progresja choroby (PD),
      - przeżycie bez progresji choroby (PFS),
      - przeżycie całkowite (OS);
3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z

leczenia *brentuksymabem vedotin* do sumarycznej liczby 16 cykli. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) progresja choroby podczas leczenia nie wcześniej niż po dwóch cyklach leczenia; 2) nawrót choroby w trakcie trwania leczenia; 3) brak częściowej odpowiedzi po 8 cyklach leczenia – w przypadku chorych kwalifikowanych do programu z zastosowaniem *brentuksymabu vedotin w monoterapii* według kryterium 1.3.1.1. a) lub b); 4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności według kryteriów CTC (Common Toxity Criteria), pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 7) okres ciąży lub karmienie piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.	wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 2 tygodnie (maksymalnie 240 mg co 2 tygodnie). Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. **2. Modyfikacja dawkowania leków** Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. Czasowe zawieszenie leczenia *niwolumabem* jest możliwe zgodnie z opisem w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego, w tym podawanie *niwolumabu* można wznowić w przypadku całkowitego ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia stopnia nasilenia do stopnia 1.	wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.