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,lubnieakceptowalna (w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji WHO) oraz nawracająca pomimo modyfikacji dawkowania toksyczność wcześniejszego leczenia systemowego, w tym beksarotenem, lubnawrót 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.
 |