

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego chorym na chłoniaka Hodgkina udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</u></p> <p>1) pacjentom z nieleczonym uprzednio chłoniakiem Hodgkina w 1. linii leczenia:</p> <p>a) <i>brentuksymab vedotin</i> w skojarzeniu z <i>doksorubicyną</i>, <i>winblastyną</i> i <i>dakarbazyną</i> (<i>BrAVD</i>), albo</p> <p>b) <i>brentuksymab vedotin</i> w skojarzeniu z <i>etopozydem</i>, <i>cyklofosfamidem</i>, <i>doksorubicyną</i>, <i>dakarbazyną</i> i <i>deksametazonem</i> (<i>BrECADD</i>);</p> <p>2) pacjentom z opornym lub nawrotowym chłoniakiem Hodgkina:</p> <p>a) <i>brentuksymab vedotin</i> w monoterapii, b) <i>niwolumab</i> w monoterapii.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</p>	<p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p><b>1.1. Dawkowanie w 1. linii leczenia</b></p> <p><b>1.1.1. <i>BrAVD</i></b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><i>Brentuksymab vedotin</i>: zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.</p> <p>Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.</p> <p><i>Doksorubicyna</i>: zalecana dawka wynosi 25 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.</p> <p><i>Winblastyna</i>: zalecana dawka wynosi 6 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.</p> <p><i>Dakarbazyna</i>: zalecana dawka wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawana we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu każdego cyklu 1-6.</p> <p>Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia rozpoznania chłoniaka Hodgkina wraz z badaniem immunohistochemicznym potwierdzającym obecność antygenu CD30 – w przypadku kwalifikacji do 1. linii leczenia;</p> <p>2) badanie obrazowe: tomografia emisyjna pozytonowa (PET/TK) lub ewentualnie tomografia komputerowa (TK) dokumentująca zmiany: szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy mniejszej;</p> <p>3) udokumentowanie obecności antygenu CD30 w tkance chłoniaka badaniem immunohistochemicznym – w przypadku terapii <i>brentuksymabem vedotin</i> – w nawrotowym chłoniaku Hodgkina, a w przypadku oporności choroby wystarczające jest badanie immunohistochemiczne i udokumentowanie obecności antygenu CD30 we wcześniejszym badaniu histopatologicznym;</p> <p>4) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>6) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>8) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p>

<p>2) potwierdzony histologicznie klasyczny chłoniak Hodgkina;</p> <p>3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;</p> <p>6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń.</p> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia</b></p> <p><b>1.2.1. BrAVD</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) brak wcześniejszego leczenia chłoniaka Hodgkina;</li> <li>3) rozpoznanie chłoniaka Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania.</li> </ol> <p><b>1.2.2. BrECADD</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) brak wcześniejszego leczenia chłoniaka Hodgkina;</li> <li>3) rozpoznanie chłoniaka Hodgkina w stadium IIB zaawansowania choroby z czynnikami ryzyka, tj. masa <i>bulky</i> (<math>\geq 10</math> cm lub <math>\geq 1/3</math> maksymalnego wymiaru poprzecznego klatki piersiowej) lub</li> </ol>	<p>Profilaktyka ze wspomaganiami czynnikiem wzrostu (G-CSF) jest zalecana od podania pierwszej dawki zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p><b>1.1.2. BrECADD</b></p> <p>Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).</p> <p><i>Brentuksymab vedotin</i>: zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut, w dniu 1. każdego cyklu 1-6.</p> <p>Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.</p> <p><i>Etopozyd</i>: zalecana dawka wynosi 150 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 60 minut w 2., 3 i 4 dniu każdego cyklu 1-6.</p> <p><i>Cyklofosfamid</i>: zalecana dawka wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 60 minut w 2. dniu każdego cyklu 1-6.</p> <p><i>Doksorubicyna</i>: zalecana dawka wynosi 40 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 30 minut w 2. dniu każdego cyklu 1-6.</p> <p><i>Dakarbazylna</i>: zalecana dawka wynosi 250 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawana we wlewie dożylnym trwającym co najmniej 120 minut w 3. i 4. dniu każdego cyklu 1-6.</p>	<p>9) oznaczenie stężenia glukozy we krwi – w przypadku terapii z zastosowaniem <i>brentuksymabu vedotin</i>;</p> <p>10) oznaczenie stężenia TSH – w przypadku terapii <i>niwolumabem w monoterapii</i>.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p><b>2.1. BrAVD lub BrECADD lub brentuksymab vedotin w monoterapii</b></p> <p>Badania wykonywane przed każdym podaniem <i>brentuksymabu vedotin</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</li> <li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>5) oznaczenie stężenia glukozy we krwi.</li> </ol> <p><b>2.2. niwolumab w monoterapii</b></p> <p>Badania wykonywane co 6-12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</li> <li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>5) oznaczenie stężenia TSH;</li> <li>6) oznaczenie stężenia sodu;</li> <li>7) oznaczenie stężenia potasu;</li> <li>8) oznaczenie stężenia wapnia.</li> </ol>
---	---	--

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

<p>2) stwierdzony nawrót lub oporność na leczenie po wcześniejszym przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych szpiku (auto-HSCT) oraz po leczeniu <i>brentuksymabem vedotin</i> albo nawrót lub oporność po wcześniejszym leczeniu <i>brentuksymabem vedotin</i>, gdy auto-HSCT nie stanowiło opcji leczenia;</p> <p>3) brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa.</p> <p><b>1.4.</b> 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.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>BrAVD</i> – leczenie może trwać maksymalnie do 6 cykli;</li> <li>2) <i>BrECADD</i> – leczenie może trwać maksymalnie do 6 cykli;</li> <li>3) <i>brentuksymabem vedotin</i> w <i>monoterapii</i> – leczenie może trwać maksymalnie do 16 cykli podanych w ciągu około roku.</li> </ol> <p>U chorych kwalifikowanych do programu według kryterium 1.3.1.1.b) i odpowiadających na leczenie <i>brentuksymabem vedotin</i>, wykonanie auto-HSCT nie wyklucza kontynuacji leczenia <i>brentuksymabem vedotin</i> do sumarycznej liczby 16 cykli.</p>	<p><b>1.2. Dawkowanie w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka Hodgkina</b></p> <p><b>1.2.1. <i>brentuksymab vedotin</i> w monoterapii</b></p> <p>Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).</p> <p><u>Dorośli:</u> Zalecana dawka <i>brentuksymabu vedotin</i> u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej wynosi 1,8 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.</p> <p>Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.</p> <p><u>Dzieci:</u> Zalecana dawka <i>brentuksymabu vedotin</i> 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.</p> <p>Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu.</p> <p>Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu powinni otrzymać maksymalnie do szesnastu cykli leczenia (w ciągu około roku).</p> <p><b>1.2.2. <i>niwolumab</i> w monoterapii</b></p> <p><u>Dorośli:</u> Zalecana dawka <i>niwolumabu</i> u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej wynosi 240 mg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 2 tygodnie.</p>	<p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) przy monitorowaniu skuteczności leczenia za pomocą badania PET/TK: <ul style="list-style-type: none"> <li>– całkowita metaboliczna remisja (CMR),</li> <li>– brak całkowitej metabolicznej remisji: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. częściowa metaboliczna remisja (PMR),</li> <li>ii. stabilizacja metaboliczna (SMD),</li> <li>iii. progresja metaboliczna (PMD),</li> </ol> </li> <li>– przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>– przeżycie całkowite (OS);</li> </ul> </li> <li>b) przy monitorowaniu skuteczności leczenia za pomocą badania TK: <ul style="list-style-type: none"> <li>– całkowita odpowiedź (CR),</li> <li>– częściowa odpowiedź (PR),</li> <li>– choroba stabilna (SD),</li> <li>– brak odpowiedzi (NR),</li> <li>– progresja choroby (PD),</li> <li>– przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>– przeżycie całkowite (OS);</li> </ul> </li> </ol> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej</p>
---	--	---

<p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby podczas leczenia nie wcześniej niż po dwóch cyklach leczenia;</li> <li>2) nawrót choroby w trakcie trwania leczenia;</li> <li>3) brak częściowej odpowiedzi po 8 cyklach leczenia – w przypadku chorych kwalifikowanych do programu z zastosowaniem <i>brentuksymabu vedotin w monoterapii</i> według kryterium 1.3.1.1. a) lub b);</li> <li>4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria), pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>6) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>7) okres ciąży lub karmienie piersią;</li> <li>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.</li> </ol>	<p><u>Dzieci w wieku 12-18 lat:</u> Zalecana dawka <i>niwolumabu</i> wynosi 3mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 2 tygodnie (maksymalnie 240 mg co 2 tygodnie).</p> <p>Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania leków</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p>Czasowe zawieszenie leczenia <i>niwolumabem</i> jest możliwe zgodnie z opisem w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego, w tym podawanie <i>niwolumabu</i> można wznowić w przypadku całkowitego ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia stopnia nasilenia do stopnia 1.</p>	<p>lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
--	---	---