

**Nazwa programu:**

**LECZENIE CHŁONIAKÓW ZŁOŚLIWYCH**

**ICD-10**

- **C 82** chłoniak grudkowy
- **C 83** chłoniaki nieziarniczy rozlane

**Dziedzina medycyny:** hematologia, onkologia kliniczna

**I. Cel programu:**

- a) wydłużenie przeżycia całkowitego,
- b) wydłużenie czasu trwania remisji lub uzyskanie ponownej remisji,
- c) poprawa jakości życia chorych z nieziarniczym chłoniakiem typu grudkowego w III i IV stopniu zaawansowania i chorych z chłoniakami nieziarniczymi rozlanymi z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20.

**II. Opis problemu medycznego**

Chłoniaki złośliwe są nowotworami układu chłonnego, które stanowią grupę jednostek chorobowych różniących się istotnie obrazem klinicznym, dynamiką przebiegu, powikłaniami, odpowiedzią na leczenie i rokowaniem. Zachorowalność w Polsce szacuje się na 5500-7500 nowych przypadków rocznie. Ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem. Najczęściej występującą postacią chłoniaka u dorosłych w Europie jest chłoniak z dużych komórek B.

W leczeniu chłoniaków przede wszystkim stosuje się chemioterapię. Jedynie w ściśle uzasadnionych nielicznych przypadkach znajduje zastosowanie leczenie operacyjne lub radioterapia.

*Epidemiologia:*

Zachorowalność w Polsce ok.16/100 000 częściej zapadają mężczyźni niż kobiety (1,5-1,7:1), ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem – 6 i 7 dekadzie życia jest około 5-10 razy większe niż w 4 i 5 dekadzie.

**III. Opis programu**

**1. Substancja czynna finansowana w ramach programu: rytuksymab**

*Postać farmaceutyczna, dawka:*

koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji fiołki 100 mg, 500 mg.

#### *Opis działania leku*

Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się wybiórczo z antygenem CD20 występującym na limfocytach B (z wyjątkiem form prekursorowych i dojrzałych komórek plazmatycznych). Antygen ten jest charakterystyczny dla ponad 95% wszystkich chłoniaków nieziarniczych z komórek B. Opłaszczone komórki chłoniakowe i zdrowe limfocyty B są następnie zabijane przez układ odpornościowy chorego (mechanizmy cytotoksyczności przeciwciał zależne od dopełniacza i od komórek).

#### **2. Kryteria kwalifikacji:**

- 1) potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w przypadku zastosowania monoterapii – oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznova po chemioterapii lub
- 2) potwierdzony histologicznie chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka,
- 3) wiek: powyżej 18 roku życia,
- 4) stan ogólny wg WHO 0 – 2,
- 5) wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa, (jeżeli występują)
- 6) dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje)

#### **3. Schemat dawkowania leku w programie:**

U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.

U świadczeniobiorców chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.

U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni – 8 podań.

U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni – 8 podań.

#### **Określenie czasu leczenia w programie**

Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.

#### **4. Monitorowanie programu**

Na monitorowanie programu składa się:

##### **a) monitorowanie leczenia.**

W celu przeprowadzenia kwalifikacji pacjenta do udziału w programie i monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w wyznaczonych terminach badania, których lista i harmonogram wykonania zawiera załącznik nr 1 do programu. Monitorowanie leczenia w programie obejmuje również ocenę odpowiedzi na leczenie (załącznik nr 2 do programu - kryterium odpowiedzi wg . Cheson BD et al. For the international harmonization Project J Clin Oncol 2006; 24 (18S): 423s, Abstrakt 7507) oraz stopnia nasilenia działań niepożądanych (ocena stopnia toksyczności według skali WHO).

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

##### **b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo –rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy.**

#### **5. Kryteria wyłączenia z programu:**

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie

- 2) toksyczność według WHO powyżej 3;
- 3) stan sprawności według WHO 3 – 4;
- 4) brak skuteczności leku po 2 cyklach stosowania;
- 5) progresja lub nawrót choroby w okresie 6 miesięcy przy leczeniu rytuksymabem;
- 6) niewydolność serca w IV klasie według NYHA;
- 7) czynne ciężkie zakażenie;
- 8) ciąża;

**6. Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.**

*Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012*  
*Leczenie chłoniaków złośliwych*

**Załącznik nr 1 do programu**

	<b>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</b>	
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. morfologia krwi z rozmazem</li> <li>2. dehydrogenaza mleczanowa w surowicy</li> <li>3. gammaglutamylotranspeptydaza (GGTP)</li> <li>4. fosfataza zasadowa (AP)</li> <li>5. transaminazy (AspAT, AlAT)</li> <li>6. stężenie bilirubiny całkowitej</li> <li>7. poziom kwasu moczowego</li> <li>8. stężenie kreatyniny</li> <li>9. stężenie wapnia w surowicy</li> <li>10. stężenie fosforu w surowicy</li> <li>11. proteinogram</li> <li>12. pobranie węzła chłonnego bądź wycinka zmienionej tkanki metodą biopsji chirurgicznej</li> <li>13. badanie histologiczne wycinka</li> <li>14. badanie na obecność antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. radiografia klatki piersiowej</li> <li>2. RTG przewodu pokarmowego (w przypadku objawów klinicznych)</li> <li>3. tomografia komputerowa głowy</li> <li>4. tomografia komputerowa klatki piersiowej i szyi</li> <li>5. tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy</li> <li>6. MR (diagnostyka zmian w kanale kręgowym, głowie i tkankach miękkich)</li> <li>7. USG w diagnostyce ewentualnych zmian jamy brzusznej, tkanek miękkich, tarczycy, jąder i serca</li> <li>8. endosonografia (EUS) w diagnostyce chłoniaków żołądka</li> </ol> <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p>

<b>Monitorowanie leczenia</b>	<b>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</b>	
Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. morfologia krwi z rozmazem</li> <li>2. poziom kreatyniny</li> <li>3. poziom kwasu moczowego</li> <li>4. poziom aktywności aminotransferaz</li> <li>5. fosfataza alkaliczna</li> <li>6. bilirubina</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. EKG (jedynie u chorych z chłoniakiem rozlanym)</li> </ol>
Badania przeprowadzane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po 8 cyklach (odpowiednio do ilości cykli w zastosowanym schemacie leczenia)		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. TK lub rezonans magnetyczny zmiany mierzalnej</li> <li>2. EKG</li> </ol>

**Załącznik nr 2 do programu**

**KRYTERIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE**

**wg. Cheson BD et al. For the international harmonization Project J Clin Oncol 2006; 24 (18S): 423s, Abstrakt 7507**

---

**Zalecenia ws rewizji kryteriów IWG oceny odpowiedzi chłoniaków na leczenie**

Kategorie odpowiedzi na leczenie	Definicja		Uwagi	
	PET-awidne	PET-nieawidne		
CR	Ustąpienie objawów choroby		-PET/CT: większa zgodność niż PET (93% vs 83%)  - Korelacja SUV z dynamiką kliniczną  SUV>10 – agresywne, SUV < 10 – przewlekłe PET nie zastępuje biopsji	
	PET-	CT-		
	Szpik niezajęty (metodą morfol. → IHC/FACS/molek.)			
PR	Redukcja wymiarów zmian o $\geq 50\%$			
	PET+ w ogniskach wyjściowo PET+	PET– i CT+		
PD	Wzrost wymiarów zmian o $\geq 50\%$ lub nowe zmiany			
	PET+	CT+		
SD	Zmiany wymiarów < 50%  PET+ tylko w ogniskach wyjściowo			

**Zalecenia w rewizji kryteriów IWG oceny odpowiedzi chłoniaków na leczenie**

**PET: Wskazania wg kategorii wychwytu znacznika – PA / PNA**

<b>Etap postępowania</b>	<b>PA</b>	<b>PNA</b>	<b>Korzyść kliniczna</b>
Diagnostyka wstępna: identyfikacja wszystkich ognisk choroby	Zalecane	Zalecane jeżeli celem zasadniczym leczenia jest uzyskanie maksymalnej odpowiedzi (a nie wydłużenie czasu wolnego od progresji lub ustąpienie objawów)	Wiarygodność oceny odpowiedzi na leczenie indukujące remisję i adekwatność decyzji co do dalszych etapów leczenia

**Zalecenia w rewizji kryteriów IWG oceny odpowiedzi chłoniaków na leczenie**

**PET: Wskazania wg kategorii wychwytu znacznika – PA / PNA**

<b>Etap postępowania</b>	<b>PA</b>	<b>PNA</b>	<b>Korzyść kliniczna</b>
Monitorowanie odpowiedzi w trakcie leczenia indukcyjnego (po $\geq$ 1 kursie leczenia)	W ramach prospektywnych, kontrolowanych badań klinicznych	W ramach prospektywnych, kontrolowanych badań klinicznych	Chociaż wynik PET koreluje z czasem przeżycia, nie ma danych co do konsekwencji wczesnej modyfikacji programu leczenia

**Zalecenia ws rewizji kryteriów IWG oceny odpowiedzi chłoniaków na leczenie**

**PET: Wskazania wg kategorii wychwytu znacznika – PA / PNA**

Etap postępowania	PA		PNA	Korzyść kliniczna
Ocena odpowiedzi na leczenie indukcyjne (Ilo linii)	DLBCL HL	Wskazane	Wskazane jeżeli PET+ przed leczeniem i jeżeli odpowiedź jest celem leczenia	Potwierdzenie CR może uzasadniać zakończenie leczenia i oznacza wysokie prawdopodobieństwo wyleczenia. Brak CR wiąże się z ryzykiem nieuchronnej progresji choroby i implikuje kwalifikację do dalszego leczenia: reindukcyjnego, uzupełniającego, RT, HCT, IIo linii
	FL MCL	Wskazane jeżeli odpowiedź jest celem leczenia		

**Zalecenia ws rewizji kryteriów IWG oceny odpowiedzi chłoniaków na leczenie**

Kategorie odpowiedzi na leczenie	Definicja		Uwagi
	PET-awidne	PET-nieawidne	
CR	Ustąpienie objawów choroby		PET/CT: większa zgodność niż PET (93% vs 83%)  - Korelacja SUV z dynamiką kliniczną  SUV>10 – agresywne,  SUV < 10 – przewlekłe PET nie zastępuje biopsji
	PET-	CT-	
	Szpik niezajęty (metodą morfol. → IHC/FACS/molek.)		
PR	Redukcja wymiarów zmian o $\geq 50\%$		
	PET+ w ogniskach wyjściowo PET+	PET– i CT+	
PD	Wzrost wymiarów zmian o $\geq 50\%$ lub nowe zmiany		
	PET+	CT+	
SD	Zmiany wymiarów < 50%  PET+ tylko w ogniskach wyjściowo		