Załącznik B.50.

**LECZENIE CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB RAKA OTRZEWNEJ (ICD-10: C56, C57, C48)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| 1. **Leczenie chorych bewacyzumabem na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu, lub pierwotnego raka otrzewnej**     1. **Kryteria kwalifikacji**       * 1. histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;         2. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji ˃ 1cm (suboptymalna cytoredukcja; wymagane jest opisanie resztkowych zmian nowotworowych pozostawionych po operacji z określeniem wielkości w centymetrach);         3. niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika. Wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa jest dopuszczalna;         4. stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;         5. wiek powyżej 18 roku życia;         6. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:            1. liczba płytek krwi większa lub równa 1,5 x 105/mm3,            2. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1500/mm3,            3. stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;         7. wskaźniki koagulogiczne:            1. czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w zakresie wartości prawidłowych,            2. czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w zakresie wartości prawidłowych;         8. wskaźniki czynności wątroby i nerek:            1. stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),            2. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,            3. stężenie kreatyniny w granicach normy;         9. wykluczenie ciąży;         10. brak przeciwwskazań do chemioterapii karboplatyną oraz paklitakselem,         11. nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu, którymi są:             1. zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,             2. czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,             3. niestabilne nadciśnienie tętnicze,             4. niestabilna choroba niedokrwienna serca,             5. naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,             6. wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,             7. stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,             8. stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (z wyłączeniem stosowania w dawkach profilaktycznych),             9. niegojące się rany,             10. białkomocz,             11. nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni bewacyzumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do niniejszego programu lekowego.   1. **Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (olaparybem albo niraparybem) lub niezależnie od obecności mutacji w genach BRCA 1/2 (niraparybem)**     1. **Kryteria kwalifikacji chorych na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (leczenie olaparybem tylko pod postacią tabletek albo niraparybem)**       * 1. histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;   Stopień zaawansowania choroby (FIGO) - spełnienie jednego z poniższych kryteriów:  a) FIGO III u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach *BRCA1/2* bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcji (w przypadku olaparybu) lub  b) FIGO III u chorych jedynie z widoczną chorobą resztkową po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym (w przypadku niraparybu) lub  c) FIGO III lub IV po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach *BRCA 1/2* *(*w przypadku olaparybu albo niraparybu) albo bez mutacji (w przypadku niraparybu)lub  d) FIGO IV (w przypadku olaparybu albo niraparybu);   * + - 1. obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie *BRCA1* lub w *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej) – wymaganie bezwzględne tylko w przypadku olaparybu;       2. całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny;       3. stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG;       4. wiek powyżej 18 roku życia;       5. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:          1. stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl,          2. liczba leukocytów większa lub równa 3,0 x 109/l,          3. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1,5 x 109/l,          4. liczba płytek krwi większa lub równa 100 x 109/l;       6. wskaźniki czynności wątroby i nerek:          1. stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),          2. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby),          3. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,       7. wykluczenie ciąży.   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni olaparybem albo niraparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego.   * 1. **Kryteria kwalifikacji chorych na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (leczenie olaparybem pod postacią tabletek albo kapsułek)**       + 1. histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej  (stosowanie olaparybu pod postacią kapsułek jest ograniczone tylko do leczenia podtypu surowiczego zgodnie z ChPL dla kapsułek);        2. obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie *BRCA1* lub w *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej);        3. platynowrażliwy nawrotowy rak jajnika (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny);        4. wcześniejsze zastosowanie przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;        5. całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny;        6. stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;        7. wiek powyżej 18 roku życia;        8. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:           1. stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl,           2. liczba leukocytów większa lub równa 3,0 x 109/l,           3. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1,5 x 109/l,           4. liczba płytek krwi większa lub równa 100 x 109/l;        9. wskaźniki czynności wątroby i nerek:           1. stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),           2. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby),           3. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;        10. wykluczenie ciąży.   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni olaparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego.  W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia inhibitorami PARP.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**    1. **Leczenie chorych bewacyzumabem na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej**   Leczenie trwa do wyczerpania 18 cykli albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu (pkt 5).   * 1. **Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 (olaparybem albo niraparybem) lub niezależnie od obecności mutacji w genach BRCA 1/2 (niraparybem)**      1. **Leczenie chorych olaparybem na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej**         + 1. w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR wg RECIST 1.1) – 24 miesiące,           2. w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR wg RECIST 1.1.) – pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat,           3. do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1,           4. do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.      2. **Leczenie chorych niraparybem na nowo zdiagnozowanego rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej**   Leczenie trwa 36 miesięcy.   * + 1. **Leczenie chorych olaparybem na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej**        - 1. do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1,          2. do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.  1. **Kryteria uniemożliwiające udział w programie**    1. **Leczenie chorych bewacyzumabem na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu, lub pierwotnego raka otrzewnej**   Wcześniejsze leczenie bewacyzumabem (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni bewacyzumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego).   * 1. **Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (olaparybem albo niraparybem) lub niezależnie od obecności mutacji w genach BRCA 1/2 (niraparybem)**   Wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni olaparybem albo niraparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego).   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    1. **Leczenie chorych bewacyzumabem na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej**       * 1. objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;         2. progresja choroby w trakcie leczenia (wg RECIST 1.1);         3. długotrwałe działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji NCI CTC;         4. utrzymujące się pogorszenie sprawności ogólnej.    2. **Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (olaparybem albo niraparybem) lub niezależnie od obecności mutacji w genach BRCA 1/2 (niraparybem)**       * 1. wystąpienie objawów nadwrażliwości na inhibitory PARP (olaparyb albo niraparyb) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;         2. progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST 1.1);         3. długotrwałe działania niepożądane w stopniu ≥ 3 według klasyfikacji NCI CTC;         4. karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku. | 1. **Leczenie chorych bewacyzumabem na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej**   **Bewacyzumab -**7,5 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut - dzień 1  Rytm: co 3 tygodnie. 18 cykli   * + - 1. Bewacyzumab podaje się w skojarzeniu z chemioterapią (rozliczaną z NFZ z katalogu chemioterapii) prowadzoną w następujący sposób:   karboplatyna (AUC 5-6) – dzień 1;  paklitaksel 175 mg/m2 – dzień 1;  Rytm: co trzy tygodnie. 6 cykli.   * + - 1. Po zakończeniu chemioterapii leczenie bewacyzumabem jest kontynuowane w 3-tygodniowych cyklach do wyczerpania 18 cykli lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanych działań niepożądanych (w zależności od tego, co wystąpi pierwsze).       2. W przypadku konieczności zakończenia chemioterapii lub jednego z jej składników przed ukończeniem 6 cykli leczenia bewacyzumab można kontynuować według zasad opisanych w punkcie 2.       3. Bewacyzumab jest podawany od pierwszego cyklu chemioterapii lub od drugiego cyklu w przypadku, kiedy chemioterapia zostanie rozpoczęta przed upływem 28 dni od poważnego zabiegu operacyjnego.       4. W przypadku konieczności przerwania leczenia karboplatyną lek ten można zastąpić cisplatyną i kontynuować leczenie.       5. W przypadku konieczności wtórnego zabiegu operacyjnego, zabieg można wykonać nie wcześniej niż 28 dni od podania bewacyzumabu a wznowienie leczenia bewacyzumabem nie może rozpocząć się wcześniej niż 28 dni po zabiegu operacyjnym.       6. Modyfikacje dawkowania oraz rytmu podawania leków zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją w ramach tego programu.  1. **Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (olaparybem albo niraparybem) lub niezależnie od obecności mutacji w genach BRCA 1/2 (niraparybem)**   **Olaparyb** – maksymalna całkowita dawka dobowa: 600 mg w postaci tabletek lub 800 mg w postaci kapsułek.  **Niraparyb** – maksymalna całkowita dawka dobowa: 300 mg.  Dawkowanie, modyfikacja dawkowania, sposób oraz rytm podawania zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją.  Jeden miligram olaparybu w postaci kapsułek nie odpowiada jednemu miligramowi olaparybu w postaci tabletek, dlatego przy zastąpieniu produktu Lynparza kapsułki (50 mg) produktem Lynparza tabletki (100 mg i 150 mg) należy wziąć pod uwagę różnice w dawkowaniu obu produktów opisane w ChPL. | 1. **Leczenie chorych bewacyzumabem na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej**    1. **Badania przy kwalifikacji**       * 1. histologiczne potwierdzenie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;         2. morfologia krwi z rozmazem;         3. oznaczenie w surowicy stężenia:            1. mocznika,            2. kreatyniny,            3. bilirubiny;         4. oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT);         5. oznaczenie czasu kaolinowokefalinowego (APTT);         6. oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT);         7. oznaczenie stężenia CA125;         8. badanie ogólne moczu;         9. jeżeli zachodzi konieczność wykluczenia ciąży wykonuje się próbę ciążową;         10. badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;         11. badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu w zależności wskazań klinicznych w celu obrazowania przerzutów do OUN;         12. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy;         13. elektrokardiogram (EKG);         14. pomiar ciśnienia tętniczego;         15. inne badania w razie wskazań klinicznych.   Pooperacyjne (przed rozpoczęciem leczenia bewacyzumabem) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy należy wykonać nie wcześniej niż 4 tygodnie po operacji, ale nie później niż 2 tygodnie po rozpoczęciu chemioterapii.  Celem wstępnych badań obrazowych jest umożliwienie późniejszego monitorowania progresji choroby.   * 1. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**      + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. oznaczenie stężenia w surowicy:           1. kreatyniny,           2. bilirubiny,           3. APTT i PT lub INR;        3. oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT);        4. badanie ogólne moczu;        5. pomiar ciśnienia tętniczego;        6. inne badanie w razie wskazań klinicznych.   Ww. badania w ramach monitorowania bezpieczeństwa leczenia wykonuje się przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu terapii.   * 1. **Monitorowanie skuteczności**       + 1. badanie tomografii komputerowej odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych;        2. oznaczenie stężenia CA125 - wykonuje się nie rzadziej niż co 3 cykle leczenia;        3. inne badania w razie wskazań klinicznych.   Badania tomografii komputerowej wykonuje się:   * + - * 1. po zakończeniu chemioterapii,         2. w trakcie leczenia bewacyzumabem: nie rzadziej niż co 24 tygodnie,         3. w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby,         4. zawsze przy wzroście stężenia CA125 powyżej dwukrotnej wartości nadiru,         5. zawsze w przypadku wskazań klinicznych.   Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.   1. **Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 (olaparybem albo niraparybem) lub niezależnie od obecności mutacji w genach BRCA 1/2 (niraparybem)**    1. **Badania przy kwalifikacji**       * 1. W celu potwierdzenia uzyskania obiektywnej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) na leczenia schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny należy wykonać badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;         2. morfologia krwi z rozmazem;         3. oznaczenie w surowicy stężenia:            1. kreatyniny,            2. bilirubiny;         4. oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT);         5. jeżeli zachodzi konieczność wykluczenia ciąży wykonuje się próbę ciążową;         6. oznaczenie stężenia CA125;         7. inne badania w razie wskazań klinicznych.    2. **Monitorowanie leczenia**        * 1. morfologia krwi z rozmazem;         2. oznaczenie stężenia w surowicy:            1. kreatyniny,            2. bilirubiny;         3. oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT);         4. inne badanie w razie wskazań klinicznych.   Badania wykonuje się co 1 miesiąc.  W przypadku niraparybu w pierwszym miesiącu leczenia zaleca się kontrolę morfologii krwi raz na tydzień i w razie konieczności modyfikację dawkowania.   * 1. **Monitorowanie skuteczności leczenia**      + 1. badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;        2. oznaczenie stężenia CA125 co 3 miesiące lub w przypadku podejrzenia progresji choroby nowotworowej;        3. inne badania w razie wskazań klinicznych.   Badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonuje się:   * + - * 1. w trakcie leczenia olaparybem albo niraparibem co 6 miesięcy w zależności od wskazań klinicznych,         2. przy wzroście stężenia CA125 - stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach, dokonanych w odstępie co najmniej 1 tygodnia - przekraczającym 2-krotną wartość nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy. Natomiast w przypadku braku objawów progresji w badaniu obrazowym (TK/RMI) kolejne badanie obrazowe wykonuje się nie wcześniej niż za 3 miesiące, chyba że wcześniej wystąpią objawy kliniczne progresji choroby nowotworowej.   Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.   1. **Monitorowanie programu**    * + 1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).        2. Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych – SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki 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). |