Załącznik B.116.

**LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA SZYJKI MACICY (ICD-10 C 53)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| 1. **Leczenie raka szyjki macicy przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab**    1. **Kryteria kwalifikacji**       * 1. histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka szyjki macicy;         2. przetrwały, nawrotowy lub pierwotnie przerzutowy (stadium IVB) rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii;         3. niestosowanie wcześniejszej chemioterapii w stadium nawrotu, rozsiewu lub przetrwałego nowotworu z wyjątkiem chemioterapii cisplatyną stosowanej w skojarzeniu z radioterapią podczas leczenia radykalnego         4. czas od zastosowania chemioradioterapii nie krótszy niż 6 tygodni. Czas od zastosowania radioterapii nie krótszy niż 3 tygodnie;         5. stan sprawności 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;         6. wiek powyżej 18 roku życia;         7. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;         8. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:            1. liczba płytek krwi większa lub równa 1 x 105/mm3,            2. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1500/mm3,            3. stężenie hemoglobiny większe lub równe 9 g/dl;         9. 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         10. wskaźniki czynności wątroby i nerek:             1. stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2- krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),             2. atywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,             3. stężenie kreatyniny w surowicy stężenie kreatyniny poniżej 1,5xGGN lub klirens kreatyniny powyżej 30 ml/min         11. wykluczenie przeciwskazań 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 poniżej 2+ w teście paskowym lub stężenie białka w moczu poniżej             11. nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.             12. obecność obustronnego zwężenia moczowodów jeżeli nie zostało ono leczone przezskórnym lub cewnikiem moczowodowym,         12. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;         13. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia nasilenia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem   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. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym w ocenie lekarza, które nie ustępują po zastosowaniu przerwy w leczeniu oraz redukcji dawki leku.   * 1. **Kryteria wyłączenia z programu**      + 1. Wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST według obecnie obowiązującej wersji           1. zwiększenie się sumy największych wymiarów zmian docelowych o ≥20% i o co najmniej 5 mm w porównaniu z najmniejszą odnotowaną sumą wymiarów zmian lub           2. pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany;        2. Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;        3. Wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.        4. Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów CTC-AE w wersji 4.03.)        5. Obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG        6. Wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuacje leczenia;        7. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;        8. Okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku. | 1. **Bewacyzumab** – 15 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut – dzień 1   Rytm co 3 tygodnie  Całkowity czas aktywnej terapii bewacyzumabem trwa:   * + - * 1. do czasu wystąpienia progresji choroby   albo   * + - * 1. do wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym;   Bewacyzumab podaję się w skojarzeniu z chemioterapią (rozliczaną z NFZ z katalogu chemioterapii) prowadzoną w następujący sposób:  **paklitaksel** 135 mg/m2 (wlew 24-godzinny)– dzień 1  **cisplatyna 50 mg/m2 –** dzień 2  lub  **paklitaksel** 175 mg/m2 (wlew 3-godzinny)– dzień 1  **cisplatyna 50 mg/m2 –** dzień 1  Rytm: co 3 tygodnie  W przypadku pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny dopuszcza się skojarzenie bewacyzumabu z następującym schematem chemioterapii:  **topotekan** 0,75 mg/m2, w dniach 1.-3.,  **paklitaksel** 175 mg/m2, dnia 1.  Rytm: co 3 tygodnie  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.  W przypadku konieczności zakończenia jednego lub dwóch leków ze schematu z powodu specyficznych toksyczności, można kontynuować terapię pozostałymi lekami (lub lekiem) ze schematu. | 1. **Leczenie raka szyjki macicy przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab**    1. **Badania przy kwalifikacji**       * 1. histologiczne potwierdzenie raka szyjki macicy;         2. morfologia krwi z rozmazem;         3. oznaczenie w surowicy stężenia:            1. mocznika,            2. kreatyniny (eGFR),            3. bilirubiny;         4. oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT),         5. oznaczenie czasu kaolinowokefalinowego (APTT);         6. oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT);         7. badanie ogólne moczu; po RTH białkomocz, kwinkomocz i leukocyturia         8. jeżeli zachodzi konieczność wykluczenia ciąży wykonuje się próbę ciążową;         9. badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;         10. badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu obrazowania przerzutów do OUN;         11. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy;         12. elektrokardiogram (EKG);         13. pomiar ciśnienia tętniczego;         14. inne badania w razie wskazań klinicznych.   Badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy należy wykonać w czasie do 4 tygodni przed włączeniem do programu.  Celem wstępnych badań obrazowych jest umożliwienie późniejszego monitorowania progresji choroby.   * 1. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem**      + 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 leczenia bewacyzumabem:**      + 1. badanie tomografii komputerowej odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych;        2. inne badania w razie wskazań klinicznych.   Ad. 1) Badania tomografii komputerowej wykonuje się:   * + - * 1. w trakcie leczenia bewacyzumabem w zależności od wskazań klinicznych, ale nie rzadziej niż co 16 tygodni zawsze w przypadku wskazań klinicznych.         2. w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby;   Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST według obecnie obowiązującej wersji.   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). |