Załącznik B.58.

**LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PRZEŁYKU I ŻOŁĄDKA (ICD-10: C15-C16)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| **LECZENIE RAKA PRZEŁYKU** | | |
| W programie finansuje się jedną linię leczenia raka przełyku substancją:   * + - 1. **niwolumab**.   Leczenie zaawansowanego raka przełyku obejmuje:   * + - 1. leczenie **niwolumabem** w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (II linia leczenia).  1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka przełyku**    * + 1. potwierdzony rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym o zaawansowaniu lokoregionalnym;        2. niepowodzenie chemioterapii pierwszej linii opartej na pochodnej platyny i fluoropirymidynie:           1. progresja nowotworu lub nieakceptowalna toksyczność podczas w/w chemioterapii prowadząca do przerwania leczenia   lub   * + - * 1. progresja nowotworu po zakończeniu w/w chemioterapii;       1. obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;       2. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;       3. brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie;       4. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;       5. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego;       6. nieobecność objawowych przerzutów do OUN;       7. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej;       8. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;       9. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia zaawansowanego raka przełyku kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.   1. **Czas leczenia zaawansowanego raka przełyku w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.  Podczas stosowania niwolumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.   1. **Kryteria wyłączenia z leczenia zaawansowanego raka przełyku w programie**    * + 1. progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, która w razie potrzeby powinna być potwierdzona na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni.        2. pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;        3. wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;        4. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą uniemożliwiająca kontynuację leczenia;        5. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;        6. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;        7. okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku. | 1. **Leczenie niwolumabem**   Maksymalna dawka **niwolumabu**: 240 mg co 2 tygodnie.  Modyfikacja dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. badanie histologiczne w celu potwierdzenia raka płaskonabłonkowego przełyku;        2. morfologia krwi z rozmazem;        3. oznaczenie stężenia kreatyniny;        4. oznaczanie stężenia glukozy;        5. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;        6. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        7. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        8. oznaczenie poziomu sodu, potasu;        9. oznaczenie poziomu T3, T4 i TSH;        10. test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym;        11. elektrokardiografia (EKG);        12. badanie obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów: tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej;        13. inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. 2. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**     * + 1. morfologia krwi;        2. oznaczenie stężenia kreatyniny;        3. oznaczenie stężenia glukozy;        4. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej,        5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        7. oznaczenie stężenia sodu i potasu;        8. oznaczenie poziomu TSH, T3, T4;        9. EKG.   Badania należy wykonywać co 4 – 8 tyg. w zależności od sytuacji klinicznej.   1. **Monitorowanie skuteczności leczenia**   W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa.  Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.  Badania należy wykonywać co 12 tygodni w zależności od sytuacji klinicznej.   1. **Monitorowanie programu**    * + 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;        2. uzupełnienie 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.        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. |
| **LECZENIE RAKA ŻOŁĄDKA** | | |
| W programie finansuje się dwie linie leczenia raka żołądka substancjami:   * + - 1. **trastuzumab**;       2. **ramucyrumab**.   Leczenie **zaawansowanego raka żołądka** obejmuje:   * + - 1. leczenie **trastuzumabem** w skojarzeniu z **cisplatyną** i **fluorouracylem** lub **cisplatyną** i **kapecytabiną** w przypadku pacjentów, u których brak stosowania w przeszłości leczenia systemowego z powodu przerzutowego raka żołądka (I linia leczenia);       2. leczenie **ramucyrumabem** w skojarzeniu z **paklitakselem** w przypadku pacjentów, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną (II linia leczenia).  1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka żołądka**    * + 1. wiek powyżej 18 roku życia;        2. histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka (trastuzumab albo ramucyrumab) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (ramucyrumab);        3. nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+/ w badaniu IHC) – dotyczy leczenia trastuzumabem;        4. obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;        5. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;        6. niestosowanie w przeszłości leczenia systemowego z powodu przerzutowego raka żołądka – dotyczy leczenia trastuzumabem;        7. udokumentowana obiektywna radiologiczna lub kliniczna progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną – dotyczy leczenia ramucyrumabem;        8. wartość LVEF co najmniej 50% - dotyczy leczenia trastuzumabem;        9. wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią;        10. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;        11. brak przeciwwskazań do zastosowania trastuzumabu lub ramucyrumabu i ewentualnej chemioterapii stosowanej w skojarzeniu;        12. nieobecność klinicznie objawowych przerzutów do OUN - dotyczy leczenia trastuzumabem;        13. nieobecność przerzutów do OUN – dotyczy leczenia ramucyrumabem;        14. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej;        15. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia zaawansowanego raka żołądka kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.   1. **Czas leczenia zaawansowanego raka żołądka w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.  Podawanie trastuzumabu jest kontynuowane po zakończeniu chemioterapii. Maksymalna liczba cykli chemioterapii cisplatyną i fluorouracylem lub cisplatyną i kapecytabiną stosowanej w skojarzeniu z trastuzumabem wynosi 6.  W przypadku czasowego przerwania podawania ramucyrumabu z jakiejkolwiek przyczyny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami nie może być większy niż 8 tygodni.   1. **Kryteria wyłączenia z leczenia zaawansowanego raka żołądka w programie**    * + 1. progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;        2. pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;        3. wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;        4. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą uniemożliwiająca kontynuację leczenia;        5. obniżenie sprawności:           1. do stopnia 2- 4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – dotyczy terapii skojarzonej z trastuzumabem,           2. do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – dotyczy terapii z wykorzystaniem ramucyrumabu;        6. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;        7. okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku. 2. **Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej**    * + 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. **Leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z** **cisplatyną i fluorouracylem lub cisplatyną i kapecytabiną**   **Trastuzumab** stosowany jest co 3 tygodnie – pierwsza dawka leku wynosi 8 mg/kg masy ciała i.v., a następne 6 mg/kg.  Chemioterapia rozpoczynana jest w dniu podania pierwszej dawki trastuzumabu i polega na zastosowaniu jednego z dwu schematów:   * + - 1. cisplatyna 80 mg/m2 i.v dzień 1 oraz fluorouracyl wlew ciągły i.v. 800 mg/ m2 na dobę dni 1-5; cykle powtarzane co 3 tygodnie;       2. cisplatyna 80 mg/m2 i.v dzień 1 oraz kapecytabina 1000 mg/ m2 2 x dziennie p.o. w dniach 1-14; cykle powtarzane co 3 tygodnie.   Dopuszczalne jest zmniejszenie dawek leków cytotoksycznych maksymalnie o 25% w zależności od toksyczności lub opóźnienie podania kolejnego kursu.  W przypadku nietolerancji jednej z fluoropirymidyn możliwa jest zmiana schematu chemioterapii na alternatywny (zamiana fluorouracylu na kapecytabinę lub odwrotnie).   1. **Leczenie ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem**   Maksymalna dawka **ramucyrumabu**: 8 mg/kg, podawana przed paklitakselem we wlewie dożylnym w 1. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni.  Maksymalna dawka paklitakselu: 80 mg/m2, podawana we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni.  Przed podaniem ramucyrumabu we wlewie zaleca się premedykację antagonistą receptora histaminowego H1 (na przykład difenhydraminą). W przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji nadwrażliwości, postępowanie, w tym modyfikacja premedykacji, powinno być zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.  Premedykacja przed podaniem paklitakselu powinna być zgodna z lokalną praktyką kliniczną.  Modyfikacje dawek ramucyrumabu zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Modyfikacje dawek paklitakselu zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    1. Badania ogólne:       * 1. badanie histologiczne w celu potwierdzenia gruczolakoraka żołądka (trastuzumab albo ramucyrumab) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (ramucyrumab);         2. morfologia krwi z rozmazem;         3. oznaczenie stężenia kreatyniny;         4. oznaczenie stężenia bilirubiny;         5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;         6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;         7. test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym;         8. RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni w przypadku leczenia trastuzumabem) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian i wskazań klinicznych;         9. tomografia komputerowa jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni w przypadku leczenia trastuzumabem) i miednicy (wyłącznie w przypadku leczenia ramucyrumabem);         10. EKG;         11. inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.    2. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia **trastuzumabem**:       * 1. badanie immunohistochemiczne potwierdzające nadekspresję receptora HER2;         2. oznaczanie stężenia glukozy;         3. oznaczenie poziomu sodu, potasu i wapnia;         4. scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej);         5. ECHO lub MRI, konsultacja kardiologiczna - jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECHO lub MRI;         6. tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne).    3. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia **ramucyrumabem:**       * 1. oznaczenie czasu protrombinowego lub INR;         2. oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);         3. badanie ogólne moczu (jeśli w wyniku badania stwierdza się obecność białka na co najmniej 2+ należy zlecić 24-godzinną zbiórkę moczu);         4. pomiar ciśnienia tętniczego. 2. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**    * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. oznaczenie stężenia kreatyniny;        3. oznaczanie stężenia glukozy – dotyczy leczenia trastuzumabem;        4. oznaczenie stężenia bilirubiny;        5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        7. oznaczenie poziomu sodu, potasu i wapnia – dotyczy leczenia trastuzumabem;        8. badanie parametrów układu krzepnięcia w razie wskazań klinicznych – dotyczy leczenia ramucyrumabem;        9. EKG w razie wskazań klinicznych – dotyczy leczenia ramucyrumabem.   Badania wykonuje się:   * + - 1. przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej, niż co 3 miesiące w czasie wyłącznego stosowania trastuzumabu;       2. przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia ramucyrumabem;       3. dodatkowo przed podaniem każdej dawki paklitakselu badania w ppkt. 1), 4), 5) i 6).       4. dodatkowo każdorazowo należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego w przypadku leczenie ramucyrumabem.  1. **Monitorowanie skuteczności leczenia**    1. **Leczenie trastuzumabem**       * 1. EKG i ECHO lub MRI w 3. oraz 6. miesiącu i następnie w przypadku wskazań klinicznych;         2. tomografia komputerowa jamy brzusznej oraz RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej, co 3 miesiące lub w przypadku wskazań klinicznych (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej);         3. scyntygrafia kośćca (w odniesieniu do chorych z przerzutami do kości) nie częściej niż co 6 miesięcy.   Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.   * 1. **Leczenie ramucyrumabem**   W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:   * + - 1. badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy, a w przypadku raka połączenia przełykowo- żołądkowego również klatki piersiowej, oraz innych okolic w zależności od wskazań klinicznych; zalecane jest wykonanie badania KT z kontrastem dożylnym;       2. RTG klatki piersiowej, jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy.   Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 8 tygodni (lub przed zakończeniem co drugiego kursu jeśli leczenie było czasowo przerwane).  Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.  **Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 4. pkt. 1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.**   1. **Monitorowanie programu**    * + 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;        2. uzupełnienie 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;        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;        4. w przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 4. pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. |