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 dwie linie leczenia raka przełyku substancjami:   * + - 1. **pembrolizumab;**       2. **niwolumab.**   Leczenie zaawansowanego raka przełyku obejmuje:   * + - 1. leczenie **pembrolizumabem** w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą **pochodną platyny** i **fluoropirymidynę** dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (I linia leczenia).   Do leczenia pembrolizumabem kwalifikowani są pacjenci, u których wykluczone jest stosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami, lub HER-2 ujemnego zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego typu I wg klasyfikacji Siewerta, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy.  Stosowanie wcześniejszej immunoterapii uniemożliwia kwalifikację do leczenia.   * + - 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).   Do leczenia niwolumabem kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie chemioterapii zastosowanej w pierwszej linii leczenia, 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.   Stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie.  W ramach niniejszego programu lekowego istnieje możliwość jednorazowego zastosowania immunoterapii u danego pacjenta z wykorzystaniem niwolumabu albo pembrolizumabu.   1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka przełyku**    * + 1. histologicznie potwierdzony:   rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym o zaawansowaniu lokoregionalnym – dotyczy leczenia niwolumabem,  płaskonabłonkowy lub gruczołowy rak przełyku miejscowo zaawansowany nieoperacyjny lub z przerzutami, lub gruczołowy HER-2 ujemny zaawansowany lub z przerzutami rak połączenia przełykowo-żołądkowego typu I wg klasyfikacji Siewerta – dotyczy leczenia pembrolizumabem;   * + - 1. potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczona zwalidowanym testem - dotyczy leczenia pembrolizumabem;       2. obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;       3. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;       4. brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie - dotyczy leczenia niwolumabem;       5. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;       6. brak przeciwwskazań do stosowania immunoterapii i ewentualnej chemioterapii zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego;       7. nieobecność objawowych przerzutów do OUN;       8. nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego – dotyczy leczenia pembrolizumabem;       9. 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;       10. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;       11. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;       12. antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz przez 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki – dotyczy leczenia pembrolizumabem.   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 (za wyjątkiem badań klinicznych), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.   1. **Czas leczenia zaawansowanego raka przełyku w programie**   Leczenie niwolumabem lub pembrolizumabem 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.  Podczas stosowania pembrolizumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia. Dopuszczalne opóźnienie podania kolejnego kursu leczenia nie może wynosić więcej niż 6 tygodni.   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 odpowiedniej, 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 2-4 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;        8. kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 4 miesięcy po jego zakończeniu – dotyczy leczenia pembrolizumabem. | 1. **Leczenie pembrolizumabem**   Maksymalna dawka **pembrolizumabu**: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.  Dawkowanie **chemioterapii** stosowanej w leczeniu skojarzonym zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.  Modyfikacja dawkowania pembrolizumabu prowadzona jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, a leków cytotoksycznych zgodnie z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego lub przyjętą praktyką kliniczną.  Dopuszczalne opóźnienie podania kolejnego kursu leczenia nie może wynosić więcej niż 6 tygodni.   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 określonego typu raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;        2. potwierdzenie ekspresji PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczonej zwalidowanym testem – dotyczy leczenia pembrolizumabem;        3. badanie immunohistochemiczne potwierdzające brak nadekspresji białka HER2 bez konieczności weryfikowania amplifikacji metodą ISH - dotyczy leczenia pembrolizumabem;        4. morfologia krwi z rozmazem;        5. oznaczenie stężenia kreatyniny;        6. oznaczanie stężenia glukozy;        7. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;        8. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        9. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        10. oznaczenie poziomu sodu, potasu – dotyczy leczenia niwolumabem;        11. oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej – dotyczy leczenia pembrolizumabem;        12. oznaczenie poziomu T3, T4 i TSH;        13. test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym;        14. elektrokardiografia (EKG) – dotyczy leczenia niwolumabem;        15. badanie obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów (tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej);        16. inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. 2. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**     * + 1. morfologia krwi;        2. oznaczenie stężenia kreatyniny;        3. oznaczenie stężenia glukozy – dotyczy leczenia niwolumabem;        4. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej,        5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        7. oznaczenie stężenia sodu i potasu – dotyczy leczenia niwolumabem;        8. oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej – dotyczy leczenia pembrolizumabem;        9. oznaczenie poziomu TSH, T3, T4;        10. EKG – dotyczy leczenia niwolumabem.   Badania wykonuje się:  co 4 – 8 tyg. w zależności od sytuacji klinicznej w przypadku leczenia niwolumabem,  przed każdym podaniem chemioterapii stosowanej w terapii skojarzonej z pembrolizumabem należy wykonać badania wymienione w ppkt 1), 2), 4), 5), 6), 8),  nie rzadziej niż 6 tygodni należy wykonać badanie wymienione w ppkt 9) w przypadku leczenia pembrolizumabem.   1. **Monitorowanie skuteczności leczenia**   W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa lub inne w zależności od sytuacji klinicznej.  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 (SMPT) 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 jedną linię leczenia raka żołądka substancją:   * + - 1. **ramucyrumab**.   Leczenie **zaawansowanego raka żołądka** obejmuje:   * + - 1. 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 lub połączenia przełykowo-żołądkowego;        3. obecność przynajmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;        4. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;        5. udokumentowana obiektywna radiologiczna lub kliniczna progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną;        6. wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią;        7. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;        8. brak przeciwwskazań do zastosowania ramucyrumabu i chemioterapii stosowanej w skojarzeniu;        9. nieobecność przerzutów do OUN;        10. 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;        11. 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 (za wyjątkiem badań klinicznych), 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.  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 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. 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 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. badanie histologiczne w celu potwierdzenia gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;        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. oznaczenie czasu protrombinowego lub INR;        9. oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT);        10. badanie ogólne moczu (jeśli w wyniku badania stwierdza się obecność białka na co najmniej 2+ należy zlecić 24-godzinną zbiórkę moczu);        11. pomiar ciśnienia tętniczego;        12. RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian i wskazań klinicznych;        13. tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy;        14. EKG;        15. inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. 2. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**    * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. oznaczenie stężenia kreatyniny;        3. oznaczenie stężenia bilirubiny;        4. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        5. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        6. badanie parametrów układu krzepnięcia w razie wskazań klinicznych;        7. EKG w razie wskazań klinicznych.   Badania wykonuje się:  przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia ramucyrumabem;  dodatkowo przed podaniem każdej dawki paklitakselu badania w ppkt. 1), 3), 4) i 5).  dodatkowo każdorazowo należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego w przypadku leczenia ramucyrumabem.   1. **Monitorowanie skuteczności 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 (SMPT) 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. |