

Załącznik B.6.

**LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34)**

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<b>1. Kryteria kwalifikacji</b> <b>1.1 Pierwsza linia leczenia</b> <b>1.1.1 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed:</b> 1) rozpoznanie gruczolakoraka, wielkomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych; 2) zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV; 3) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia; 4) w przypadku pojedynczej zmiany - umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 7) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie albo po zastosowaniu wcześniejszego leczenia miejscowego oraz brak objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, a także stała lub zmniejszana dawka kortykosteroidów przez ostatnie 4 tygodnie w przypadku konieczności ich stosowania; 8) nieobecność chorób współistniejących o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia); 9) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego:	<b>1. Pemetreksed</b> 1.1 Zalecana dawka wynosi 500 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała. 1.2 Podanie leku obejmuje 10-minutowy wlew dożylny w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. 1.3 W dniu poprzedzającym zastosowanie pemetreksedu oraz w dniu zastosowania leku i w dniu następnym należy stosować lek z grupy kortykosteroidów w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę. 1.4 W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci otrzymujący pemetreksed powinni również otrzymywać suplementację witaminową: 1) kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek: a) codziennie, przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu w dawce od 350 do 1000 mikrogramów doustnie, b) w ciągu 7 dni poprzedzających zastosowanie pierwszej dawki pemetreksedu - co najmniej 5 dawek kwasu foliowego w ilości od 350 do 1000 mikrogramów doustnie; 2) witamina B12:	<b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b> <b>1.1 Pemetreksed w pierwszej albo drugiej linii leczenia:</b> 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 8) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 9) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; 10) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.  <b>1.2 Gefitynib w pierwszej i drugiej linii leczenia:</b> 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia; 2) potwierdzenie obecności aktywującej mutacji genu EGFR; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny;

<p>a) liczba granulocytów większa lub równa 1500/mm<sup>3</sup>, b) liczba trombocytów większa lub równa 100 000/mm<sup>3</sup>;</p> <p>10) prawidłowa czynność nerek: a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min;</p> <p>11) prawidłowa czynność wątroby: a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;</p> <p>12) brak przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego);</p> <p>13) brak przeciwwskazań do stosowania cisplatyny (lek stosowany w skojarzeniu z pemetreksesem);</p> <p>14) brak przeciwwskazań do stosowania deksametazonu, kwasu foliowego i witaminy B12.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.1.2 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib:</b></p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS);</p> <p>2) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (a.g. epidermal growth factor receptor, EGFR);</p> <p>3) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie</p>	<p>a) w tygodniu poprzedzającym pierwszą dawkę pemetreksedu - 1000 mikrogramów domięśniowo, b) co 3 cykle leczenia, tj. co 9 tygodni - 1000 mikrogramów domięśniowo w dniu zastosowania pemetreksedu.</p> <p>1.5 Stosowanie pemetreksedu w ramach pierwszej linii leczenia obejmuje wyłącznie schemat z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>, w 2-godzinny wlew, 30 minut po zakończeniu podawania pemetreksedu, w pierwszym dniu każdego cyklu co 21 dni.</p> <p><b>2. Gefitynib</b></p> <p>2.1 Zalecana dawka dobową gefitynibu wynosi 250 mg (1 tabletka) i powinna być przyjmowana z posiłkiem lub bez posiłku, codziennie o tej samej porze dnia.</p> <p>2.2 Każdy cykl leczenia obejmuje 30 dni - 30 tabletek.</p> <p><b>3. Erlotynib</b></p> <p>3.1 Zalecana dawka dobową erlotynibu wynosi 150 mg (1 tabletka) i powinna być przyjmowana przynajmniej 60 minut przed posiłkiem lub przynajmniej 120 minut po posiłku.</p> <p>3.2 Każdy cykl leczenia obejmuje 30 dni – 30 tabletek.</p> <p>3.3 Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg. W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 lub w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych może być</p>	<p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; 11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p><b>1.3 Erlotynib w pierwszej i drugiej linii leczenia:</b></p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia; 2) ocena obecności aktywującej mutacji genu EGFR; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; 11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia pemetreksesem w pierwszej albo drugiej linii leczenia:</b></p>
---	---	--

<p>radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>4) istnienie możliwości przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST);</p> <p>5) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz objawów neurologicznych i konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>8) wykluczenie obecności istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p> <p>9) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego umożliwiającej leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>10) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>11) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</li> <li>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;</li> </ul> <p>12) wykluczenie przeciwwskazań do stosowania gefitynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>13) wykluczenie stosowania jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p>	<p>konieczna modyfikacja dawki (zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p>	<p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia kreatyniny.</p> <p>Badania wykonywane są przed każdym podaniem leku.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia:</b></p> <p><b>3.1 Pemetreksed w pierwszej albo drugiej linii leczenia:</b></p> <p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania wykonywane są po 2, 4 i 6 cyklu leczenia (w przypadku kontynuacji do 6 cykli).</p> <p><b>3.2 Gefitynib w pierwszej i drugiej linii leczenia:</b></p> <p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia), konieczne do oceny zmian wg. kryteriów RECIST 1.1., w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>3) badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubina)</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane tą samą metodą co w momencie kwalifikacji do leczenia.</p> <p>Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.</p> <p><b>3.3 Erlotynib w pierwszej i drugiej linii leczenia:</b></p> <p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w</p>
---	---	---

<p>14) wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania;</p> <p>15) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;</p> <p>16) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia według kryteriów RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.1.3 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej erlotynib:</b></p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS);</p> <p>2) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania;</p> <p>4) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia;</p> <p>5) w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania;</p> <p>6) potwierdzona mutacja aktywująca genu EGFR;</p> <p>7) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1;</p> <p>8) wiek powyżej 18 roku życia;</p>		<p>przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny– MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>3) badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubina).</p> <p>Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu:</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	--

9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;

10) nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących, w szczególności niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia;

11) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;

12) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;

13) prawidłowa czynność nerek:

- a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
- b) klirens kreatyniny większy lub równy 45ml/min;

14) prawidłowa czynność wątroby:

- a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
- b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;

15) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;

16) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.2 Druga linia leczenia**

**1.2.1 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed:**

- 1) rozpoznanie gruczolakoraka, wielkomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych;
- 2) zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV;
- 3) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia;
- 4) w przypadku pojedynczej zmiany - umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania;
- 5) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie albo po zastosowaniu wcześniejszego leczenia miejscowego oraz nieobecność objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, a także stała lub zmniejszana dawka kortykosteroidów przez ostatnie 4 tygodnie w przypadku konieczności ich stosowania;
- 6) wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku pacjentów w wieku powyżej 70 roku życia - wcześniejsza monoterapia lekiem innym niż pochodna platyny);
- 7) potwierdzenie odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby po zastosowaniu wcześniejszej chemioterapii (czas trwania odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby musi wynosić co najmniej 3 miesiące);
- 8) progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia;
- 9) nieobecność działań niepożądanych po wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłysienia;
- 10) wiek powyżej 18 roku życia;
- 11) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 12) nieobecność chorób współistniejących o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna

choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);

13) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego:

- a) liczba granulocytów większa lub równa  $1500/\text{mm}^3$ ,
- b) liczba trombocytów większa lub równa  $100\,000/\text{mm}^3$ ;

14) prawidłowa czynność nerek:

- a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
- b) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min;

15) prawidłowa czynność wątroby:

- a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
- b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;

16) brak przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego);

17) brak przeciwwskazań do stosowania deksametazonu oraz - kwasu foliowego i witaminy B12.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

#### **1.2.2 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej erlotynib:**

1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS);

2) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);

<p>3) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia;</p> <p>4) w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania;</p> <p>5) potwierdzona mutacja aktywująca genu EGFR;</p> <p>6) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według RECIST 1.1;</p> <p>4) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>5) nieobecność istotnych klinicznie chorób współistniejących, w szczególności niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia;</p> <p>6) progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia;</p> <p>7) wcześniejsze zastosowanie wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych powyżej 70. roku życia – wcześniejsza monoterapia);</p> <p>8) okres od zakończenia wcześniejszej chemioterapii co najmniej 3-4 tygodnie;</p> <p>9) nieobecność działań niepożądanych po wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłysienia;</p> <p>10) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>11) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>12) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>13) prawidłowa czynność nerek:</p> <p>a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) klirens kreatyniny większy lub równy 45ml/min;</p>		
---	--	--



<p>14) prawidłowa czynność wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</li><li>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;</li></ul> <p>15) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>16) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.2.3. Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS);</li><li>2) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (a.g. epidermal growth factor receptor, EGFR);</li><li>3) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</li><li>4) istnienie możliwości przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST);</li><li>5) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie</li></ul>		
---	--	--

<p>chirurgiczne lub radioterapia) oraz objawów neurologicznych i konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>8) wykluczenie obecności istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p> <p>9) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego umożliwiającej leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>10) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>11) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;</p> <p>12) wykluczenie przeciwwskazań do stosowania gefitynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>13) wykluczenie uprzedniego stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR;</p> <p>14) wykluczenie stosowania jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>15) potwierdzenie progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej jedna linia leczenia);</p> <p>16) stosowanie wcześniej wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych powyżej 70. roku życia – wcześniejsza monoterapia) – wymagany okres od zakończenia chemioterapii przynajmniej 4 tygodnie;</p>		
---	--	--

- 17) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia według kryteriów RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- 18) wykluczenie obecności istotnych klinicznie niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii z wyjątkiem wyłysienia;
- 19) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## **2. Określenie czasu leczenia w programie**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie:

- 1) z zasadami terapii określonymi w ust. 2.1 i 2.2 oraz
- 2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

### **2.1 Pemtreksed**

2.1.1 Stosowanie pemtreksedu w ramach pierwszej albo drugiej linii leczenia:

- 1) 4 cykle - w sytuacjach innych niż opisane w pkt 2;
- 2) 6 cykli - w przypadku stwierdzenia:
  - a) odpowiedzi całkowitej lub
  - b) odpowiedzi częściowej lub
  - c) odpowiedzi większego stopnia, tj. odpowiedzi całkowitej po wcześniejszej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej po wcześniejszej stabilizacji choroby w kolejnych badaniach po drugim oraz czwartym cyklu leczenia.

2.1.2 Stosowanie pemtreksedu może być krótsze w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

2.1.3 W czasie leczenia konieczne jest trzykrotne wykonanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

<p>1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>2) w połowie leczenia - po drugim cyklu;</p> <p>3) po zakończeniu leczenia - po czwartym cyklu oraz nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku.</p> <p>2.1.4 W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie i kontynuacji chemioterapii do 6 cykli należy wykonać dodatkowe badania obrazowe po szóstym cyklu oraz nie później niż 28 dni po podaniu ostatniej dawki leku.</p> <p>2.1.5 Badania obrazowe obejmują ocenę:</p> <p>1) zmiany pierwotnej:</p> <p>a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub</p> <p>b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych.</p> <p>2.1.6 Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.</p> <p>2.1.7 Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).</p> <p>2.1.8 Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi i badań biochemicznych, a przed kolejnymi cyklami leczenia należy powtarzać badanie morfologii krwi.</p>		
--	--	--

<p><b>2.2 Gefitynib, erlotynib</b></p> <p>2.2.1 Stosowanie gefitynibu i erlotynibu w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>2.2.2 W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>2) w czasie leczenia - co 2 cykle leczenia - ważność badania - 14 dni.</p> <p>2.2.3 Badania obrazowe obejmują ocenę:</p> <p>1) zmiany pierwotnej:</p> <p>a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub</p> <p>b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) obecnych zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych.</p> <p>Badania obrazowe w trakcie leczenia powinny obejmować ocenę zmian mierzalnych, które zostały opisane przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>2.2.4 Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.</p> <p>2.2.5 Ocenę wyniku leczenia (odpowiedź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1 (Response .Evaluation Criteria in Solid Tumors).</p>		
---	--	--

<p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <p>1) progresja choroby oceniona według kryteriów skali RECIST 1.1:</p> <p>a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub</p> <p>b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany</p> <p>- potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);</p> <p>4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność związana z leczeniem 3 lub 4 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria Wznowienie leczenia jest uwarunkowane ustąpieniem objawów toksyczności lub zmniejszeniem stopnia nasilenia do CTC stopień I lub II);</p> <p>5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 (2, 3, 4 w przypadku stosowania erlotynibu i gefitynibu) według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>7) przerwa w przyjmowaniu erlotynibu lub gefitynibu dłuższa niż trzy tygodnie, która została spowodowana niepożądanym działaniem leczenia;</p> <p>8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>9) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.</p>		
--	--	--