

LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1 Pierwsza linia leczenia</p> <p>1.1.1 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib:</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) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR);</p> <p>3) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie 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</p>	<p>1. Gefitynib</p> <p>2.1 Zalecana dawka dobową gefitynibu wynosi 250 mg (1 tabletkę) 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>2. Erlotynib</p> <p>2.1 Zalecana dawka dobową erlotynibu wynosi 150 mg (1 tabletkę) i powinna być przyjmowana przynajmniej 60 minut przed posiłkiem lub przynajmniej 120 minut po posiłku.</p> <p>2.2 Każdy cykl leczenia obejmuje 30 dni – 30 tabletek.</p> <p>2.3 Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg.</p> <p>W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 lub w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych może być konieczna modyfikacja dawki (zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p>3. Kryzotynib</p> <p>3.1 Zalecana dawka dobową kryzotynibu wynosi 500</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1.1 Gefitynib w pierwszej i drugiej linii leczenia:</p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;</p> <p>2) potwierdzenie obecności aktywującej mutacji genu EGFR;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>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;</p> <p>11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>1.2 Erlotynib w pierwszej i drugiej linii leczenia:</p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami</p>

<p>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 stosowania jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</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</p>	<p>mg (podanie 2 razy dziennie po 250 mg) i powinna być przyjmowana codziennie o tej samej porze dnia niezależnie od posiłków.</p> <p>3.2 W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki. Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg dwa razy na dobę. W przypadku, gdy konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki można ją zmodyfikować do 250 mg raz na dobę, po uwzględnieniu indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki po wystąpieniu hematologicznych i niehematologicznych działań toksycznych podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>4. Ozymertynib</p> <p>4.1 Zalecana dawka ozymertynibu wynosi 80 mg, jeden raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>4.2 W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta może być konieczne przerwanie przyjmowania leku lub redukcja dawki leku zgodnie z kryteriami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W przypadku konieczności redukcji dawki, dawka powinna zostać zmniejszona do 40 mg jeden raz na dobę.</p>	<p>włączenia;</p> <p>2) ocena obecności aktywującej mutacji genu EGFR;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>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;</p> <p>11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>1.3 Kryzotyńib w drugiej lub trzeciej linii leczenia:</p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego gruczolakoraka płuca;</p> <p>2) potwierdzona wcześniej rearanżacja w genie ALK metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu – oznaczenie rearanżacji genu ALK należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej</p>
---	--	--

kryteriów RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.1.2 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);

3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania;

4) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia;

5) w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania;

6) potwierdzona mutacja aktywująca genu EGFR;

7) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1;

8) wiek powyżej 18 roku życia;

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

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.

1.4 Ozymertynib w drugiej linii leczenia:

1) dostępny wynik badania histologicznego lub cytologicznego, potwierdzający rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, zgodnie z kryteriami włączenia;

2) potwierdzenie obecności mutacji T790M w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w DNA pozyskanym z próbki tkanki guza lub wolno krążącego DNA nowotworowego (circulating tumour DNA - ctDNA), pozyskanego z próbki osocza. Ze względu na niższą inwazyjność, diagnostykę mutacji T790M można rozpocząć od ctDNA wyizolowanego z krwi obwodowej (z osocza), a w przypadku wyniku negatywnego wykonać biopsję materiału tkankowego/cytologicznego;

3) obecność mutacji T790M musi być potwierdzona badaniem materiału pobranego po progresji po leczeniu TKI EGFR w pierwszej linii;

4) morfologia krwi z rozmazem;

5) oznaczenie stężenia kreatyniny;

6) oznaczenie stężenia bilirubiny;

7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;

8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;

9) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;

10) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji

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 45 ml/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 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

klinicznej;

- 11) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- 12) EKG.

2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

2.1 Kryzotynib w drugiej lub trzeciej linii leczenia:

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenia stężenia kreatyniny;
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- 7) EKG.

Oznaczenie stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej i aktywności aminotransferazy asparaginianowej w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie.

Pozostałe badania wykonywane są co 4 tygodnie.

2.2 Ozymertynib w drugiej linii leczenia:

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Badania wykonuje się co 3 miesiące lub częściej w razie wskazań klinicznych.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia

3.1 Gefitynib w pierwszej i drugiej linii leczenia:

<p>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) 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>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>3.2 Erlotynib w pierwszej i drugiej linii leczenia:</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>3) badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubina).</p> <p>Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia.</p> <p>3.3 Kryzotynib w drugiej lub trzeciej linii leczenia:</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</p>
--	--	--

<p>12) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>13) prawidłowa czynność nerek:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) klirens kreatyniny większy lub równy 45ml/min; <p>14) prawidłowa czynność wątroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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>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>1.2.2 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (a.g. epidermal growth factor receptor, EGFR); 3) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub 		<p>klinicznej.</p> <p>Badania wykonywane są co 8 tygodni.</p> <p>3.4 Ozymertynib w drugiej linii leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. <p>Badania wykonuje się co 3 miesiące lub częściej w razie wskazań klinicznych. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 rejestrze (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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	---

<p>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">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>12) wykluczenie przeciwwskazań do stosowania gefitynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>13) wykluczenie uprzedniego stosowania inhibitorów kinazy</p>		
--	--	--

tyrozynowej EGFR;

14) wykluczenie stosowania jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;

15) potwierdzenie progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii (przynajmniej jedna linia leczenia);

16) stosowanie wcześniejszej wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (w przypadku chorych powyżej 70. roku życia – wcześniejsza monoterapia) – wymagany okres od zakończenia chemioterapii przynajmniej 4 tygodnie;

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 wyłusienia;

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.

1.2.3 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej ozymertynib:

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego typu (ang. not otherwise specified, NOS) z obecną mutacją aktywującą w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR) w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego lub w stadium rozsiewu;
- 2) progresja po zastosowaniu inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR - TKI EGFR (gefitynib, erlotynib, afatynib)

<p>w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuca;</p> <p>3) potwierdzenie obecności mutacji T790M w genie kodującym receptor EGFR;</p> <p>4) nieobecność cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz brak objawów neurologicznych i brak konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>5) istnienie możliwości oceny zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST;</p> <p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>8) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (śródmiaższowa choroba płuc, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: <i>torsade de pointes</i>, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń serca);</p> <p>9) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego:</p> <p>a) liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$,</p> <p>b) liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$,</p> <p>c) stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl;</p> <p>10) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek:</p> <p>a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy lub</p> <p>b) klirens kreatyniny ≥ 15 ml/min;</p> <p>11) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczające 3-krotnie górnej</p>		
---	--	--

granicy normy u chorych z przerzutami do wątroby;
b) aktywność transaminaz nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami do wątroby;

- 12) brak przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.3 Druga lub trzecia linia leczenia

1.3.1 Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej kryzotynib:

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolaka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkania gruczolaka;
- 2) rozpoznanie wymienionego nowotworu w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia na podstawie badań obrazowych;
- 3) potwierdzenie rearanżacji w genie ALK na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu, po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR;
- 4) potwierdzenie progresji choroby po uprzednim leczeniu systemowym (chemioterapia wielolekowa z udziałem pochodnej platyny lub monoterapia);
- 5) wykluczenie przerzutów w mózgu z wyjątkiem chorych z przerzutami w mózgu, u których zastosowano odpowiednie leczenie miejscowe (leczenie chirurgiczne lub/i radioterapia) i uzyskany stan neurologiczny jest stabilny (w tym – nie ma konieczności stosowania kortykosteroidów);
- 6) możliwość zmierzenia zmian nowotworowych;
- 7) wszelkie działania niepożądane po wcześniejszej terapii muszą

<p>zostać wyleczone do co najmniej 1. stopnia nasilenia (z wyjątkiem wyłysienia);</p> <p>8) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>9) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>10) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p> <p>11) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego:</p> <ul style="list-style-type: none">a) liczba granulocytów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,b) liczba trombocytów większa lub równa $100\ 000/\text{mm}^3$; <p>12) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek:</p> <ul style="list-style-type: none">a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,b) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min; <p>13) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none">a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie; <p>14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego).</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie:</p>		
---	--	--

- 1) z zasadami terapii określonymi w ust. 2.1, 2.2, 2.3.
oraz
- 2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

2.1 Gefitynib, erlotynib

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.

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

- 1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
- 2) w czasie leczenia - co 2 cykle leczenia - ważność badania - 14 dni.

2.2.3 Badania obrazowe obejmują ocenę:

- 1) zmiany pierwotnej:
 - a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub
 - b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;
- 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.
Badania obrazowe w trakcie leczenia powinny obejmować ocenę zmian mierzalnych, które zostały opisane przed rozpoczęciem leczenia.

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.

2.2.5 Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

2.2 Kryzotynib

2.3.1 Stosowanie kryzotynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

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

- 1) przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
- 2) w czasie leczenia – co 8 tygodni.

2.3.3 Badania obrazowe obejmują ocenę:

1) zmiany pierwotnej:

a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub

b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;

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.

2.3.4 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.

2.3.5 Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

2.3 Ozymertynib

2.4.1 stosowanie ozymertynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych;

2.4.2 w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

- 1) przed leczeniem – nie wcześniej niż 1 miesiąc przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,
- 2) w czasie leczenia – co 3 miesiące;

2.4.3 oceny zmian nowotworowych dokonuje się według kryteriów skali RECIST.

3. Kryteria wyłączenia z programu:

3.1 Leczenie przy wykorzystaniu gefitynibu oraz erlotynibu:

1) progresja choroby oceniona według kryteriów skali RECIST 1.1:

- a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub
- b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany

- potwierdzona w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;

2) pogorszenie 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 (Common Terminology Criteria for Adverse Events - version 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 klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03);
- 5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;
- 6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 (2, 3, 4 w przypadku stosowania erlotynibu i gefitynibu) według kryteriów WHO lub ECOG;
- 7) przerwa w przyjmowaniu erlotynibu lub gefitynibu dłuższa niż trzy tygodnie, która została spowodowana niepożądanym działaniem leczenia;
- 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 9) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.

3.2 Leczenie przy wykorzystaniu kryzotynibu:

- 1) progresja choroby:
 - a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub
 - b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany - potwierdzone w badaniu przedmiotowym lub obrazowym z wyjątkiem nowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).U chorych z progresją w obrębie OUN dopuszcza się kontynuację leczenia kryzotynibem w skojarzeniu z radioterapią
- 2) pogorszenie 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 (Common Terminology Criteria for Adverse

Events - version 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 klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03);
- 5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;
- 6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;
- 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 8) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.

3.3 Leczenie przy wykorzystaniu ozymertynibu:

- 1) progresja choroby wg kryteriów RECIST:
 - a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub
 - b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany potwierdzone w badaniu przedmiotowym lub obrazowym (z wyjątkiem nowych pojedynczych zmian w OUN, które powinny być poddane leczeniu miejscowemu - leczenie chirurgiczne lub radioterapia);
- 2) pogorszenie 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 (Common Terminology Criteria for Adverse Events - version 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

<p>do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03);</p> <p>5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 wg kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>8) wycofanie zgody pacjenta na udział w programie.</p>		
---	--	--