Załącznik B.63.

LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z ZASTOSOWANIEM AFATYNIBU I NINTEDANIBU (ICD-10 C 34)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z ZASTOSOWANIEM AFATYNIBU		
1. Kryteria kwalifikacji 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); 2) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR); 3) zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV); 4) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania (z wyłączeniem chemioterapii uzupełniającej); 5) zmiany nowotworowe możliwe do zmierzenia według kryteriów RECIST 1.1. (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST). 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; 6) w przypadku pojedynczej zmiany – umiejscowienie poza obszarem wcześniejszego napromieniania; 7) istnienie możliwości przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w	Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	**Badania przy kwalifikacji do leczenia afatynibem** 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) oznaczenie 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 upowietrzniony miąższ płucny; 11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.

badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1.; 8) wiek powyżej 18 roku życia; 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO; 10) 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); 11) brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz brak objawów neurologicznych i brak konieczności zwiększania dawki glikokortyko-steroidów 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 lub b) klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min; 14) prawidłowa czynność wątroby: a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i fosfatazy zasadowej 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 afatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 16) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. **2. Określenie czasu leczenia w programie**		**2. Monitorowanie leczenia** 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzniony miąższ płucny; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny– MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej; 3) badanie czynności wątroby (aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny). Badania wykonywane są przed rozpoczęciem leczenia, po 6 tygodniu leczenia w przypadku pkt. 3) lub po 8 tygodniu leczenia w przypadku pkt. 1) lub 2), a następnie w odstępach 3-miesięcznych. W przypadku wystąpienia u chorego objawów hepatotoksyczności dopuszcza się większą częstotliwość badań czynności wątroby. **3. 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 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-

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie: 1) z zasadami terapii określonymi w pkt 2.1 - 2.5 oraz 2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3. 2.1. Stosowanie afatynibu w ramach pierwszej linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii. 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 – pierwsza ocena po 8 tygodniach, a kolejne w odstępach 3-miesięcznych – ważność badania – 14 dni. 2.3. Badania obrazowe obejmują: 1) ocenę 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 upowietrzniony miąższ płucny; 2) ocenę 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. 2.4. 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. 2.5. Ocenę wyniku leczenia (odpowiedź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST 1.1.		rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby zgodnie z kryteriami 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 2-4 według kryteriów WHO; 7) przerwa w przyjmowaniu afatynibu 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.		
LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z ZASTOSOWANIEM NINTEDANIBU		
1. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) – nintedanib 1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczolakoraka; 1.2. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub	Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	**1. Badania przy kwalifikacji do leczenia. Nintedanib w drugiej linii leczenia.** 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;

chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV); 1.3. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 1.4. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; 1.5. wiek powyżej 18. roku życia; 1.6. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 1.7. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; leczenia (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego); 1.8 wykluczenie współwystępowania w przeszłości choroby zakrzepowo-zatorowej; 1.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 1.10. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy); 1.11. czynność wątroby umożliwiająca leczenie: a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; 1.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu; 1.13. wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych; 1.14. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów); 1.15. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej		5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 8) badanie ogólne moczu 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 upowietrzniony miąższ płucny; 11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. **2. Monitorowanie leczenia. Nintedanib w drugiej linii leczenia.** 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzniony miąższ płucny w zależności od metody obrazowania zastosowanej przy kwalifikacji chorego do leczenia; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.

odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym. Kryteria kwalifikowania 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 z: (1) z zasadami terapii określonymi w punktach 2.1.1., 2.1.2., 2.1.3.; oraz (2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3. 2.1.1. Stosowanie leków jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. 2.1.2. 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 - badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania - 14 dni). 2.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.: (a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji miąższu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych); (b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować		3) badanie ogólne moczu 4) badanie czynności wątroby (aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny) Badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania - 14 dni). W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetakselem i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel. **3. 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 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

ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 3.1. wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.: a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany. 3.2. pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3.3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. *common terminology criteria for adverse events* – version 4.03.); 3.4. 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.); 3.5. wystąpienie nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą; 3.6. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG; 3.7. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 3.8. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).		Fundusz Zdrowia.