Załącznik B.52.

**LECZENIE  PŁASKONABŁONKOWEGO  RAKA  NARZĄDÓW GŁOWY I SZYI**

|  |
| --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| **A. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)****1. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab** **1.1. Kryteria kwalifikacji:**1. do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z potwierdzeniem histologicznego rozpoznania płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (lokalizacja – ustna część gardła, krtaniowa część gardła lub krtań) ustalonego na podstawie badania materiału uzyskanego przez biopsję wycinkową ogniska pierwotnego nowotworu lub przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych;
2. potwierdzenie zaawansowania w stopniach III lub IV (z wyłączeniem stopnia T1N1 i wykluczeniem obecności przerzutów w odległych narządach) ustalone na podstawie badania przedmiotowego i badań obrazowych;
3. wykluczenie stosowania uprzedniego leczenia przyczynowego z wyłączeniem chirurgicznej biopsji wycinkowej;
4. potwierdzenie możliwości obiektywnej oceny zaawansowania miejscowego i regionalnego na podstawie badania przedmiotowego (w tym – fiberoskopia) oraz badania komputerowej tomografii (TK) lub magnetycznego rezonansu (MR) z wykluczeniem nacieku chrząstki tarczowatej lub kości żuchwy lub skóry;
5. wykluczenie obecności przerzutów odległych przynajmniej na podstawie rentgenografii klatki piersiowej w dwóch projekcjach i ultrasonografii jamy brzusznej;
6. potwierdzenie obecności medycznych przeciwwskazań do jednoczesnej chemioradioterapii z udziałem cisplatyny, w tym:
7. zaburzenia czynności nerek – (jeden z wymienionych stanów- przewlekła choroba nerek w wywiadzie, stwierdzenie wartości klirensu kreatyniny poniżej 50ml/min. bez związku z przejściowym odwodnieniem lub potwierdzenie w przynajmniej dwóch badaniach podwyższonej wartości stężenia kreatyniny i/lub mocznika bez związku z przejściowym odwodnieniem),
8. choroby narządu słuchu ( w tym niedosłuch potwierdzony badaniem laryngologicznym lub - w przypadku wątpliwości- badaniem audiometrycznym),
9. polineuropatia potwierdzona badaniem neurologicznym;
10. potwierdzenie sprawności w stopniu 0 lub 1 według klasyfikacji WHO;
11. wykluczenie ciąży lub karmienia piersią;
12. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych:
13. po lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym niezależnie od kategorii uzyskanej odpowiedzi oraz,
14. po leczeniu o założeniu radykalnym, którym nie uzyskano całkowitej remisji choroby;
15. potwierdzenie zachowanej wydolności narządowej określonej na podstawie wyników badań laboratoryjnych:
16. czynności wątroby:
* stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy;
* aktywność transaminaz alaninowej i asparaginowej w surowicy ≤ 5-krotnej wartości górnej granicy normy;
1. morfologii krwi z rozmazem:
* stężenie hemoglobiny ≥ 10,0g/dl;
* poziom leukocytów > 3 000/mm3;
* poziom neutrofili > 1 500/mm3;
* poziom płytek krwi > 100 000/mm3.
1. wykluczenie niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.

**1.2. Określenie czasu leczenia w programie**Całkowity czas trwania leczenia w ramach programu oznacza okres między podaniem pierwszej – wyprzedzającej napromienianie – dawki cetuksymabu i dniem zakończenia radioterapii. Leczenie może być przerwane w momencie podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.**1.3. Kryteria wyłączenia z programu**1. wystąpienie nasilonej reakcji infuzyjnej po podaniu cetuksymabu;
2. wystąpienie wysypki trądzikopodobnej o przynajmniej 3 stopniu nasilenia po raz czwarty z kolei lub brak zmniejszenia się nasilenia wysypki do 2 stopnia w okresie przerwy w podawaniu leku;
3. definitywne przerwanie napromieniania z jakichkolwiek przyczyn;
4. wystąpienie nasilonych odczynów popromiennych lub powikłań ogólnoustrojowych skutkujące dłuższą niż 2 tygodnie przerwą w napromienieniu.

**B. Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)**Leczenie niwolumabem dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny**1. Kryteria kwalifikacji spełnione łącznie:*** 1. Histologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy nowotwór jamy ustnej, gardła lub krtani;

1.2. Udokumentowane wcześniejsze leczenie oparte na pochodnych platyny;1.3. Stwierdzony nawrót (miejscowy lub węzłowy) lub uogólnienie (przerzuty) stwierdzone w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem jednej z pochodnych platyny;1.4. Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;1.5. Brak aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa;**2. Określenie czasu leczenia w programie**Czas leczenia w programie określa lekarz. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne a leczenie jest tolerowane przez pacjenta.**3. Kryteria czasowego zawieszenia leczenia niwolumabem**Zgodnie z opisem w Charakterystyce Produktu Leczniczego.Podawanie niwolumabu można wznowić w przypadku całkowitego ustąpienia działania niepożądanego lub zmniejszenia stopnia nasilenia do stopnia 1.**4. Kryteria wyłączenia z udziału w programie:**4.1. Progresja choroby oceniona na podstawie obecnie obowiązujących kryteriów klasyfikacji RECIST, która w razie potrzeby powinna być potwierdzona na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni 4.2. Nadwrażliwość na lek4.3. Wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia w stopniu 3 lub 4 według kryteriów CTC (ang. *Common Toxity Criteria*) zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. 4.4. 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 5 miesięcy po jego zakończeniu; 4.5. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.  | **A. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)****1. Cetuksymab** 1.1. Przed pierwszym i kolejnymi zastosowaniami cetuksymabu konieczna jest premedykacja z udziałem leku przeciwhistaminowego i kortykosteroidu. Lek musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych, a w czasie wlewu oraz przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu pacjenta przy jednoczesnym zapewnieniu dostępności sprzętu resuscytacyjnego. 1.2. Cetuksymab podawany jest raz w tygodniu. 1.3. Cetuksymab w dawce 400 mg/m2 podawany jest dożylnie po raz pierwszy 7 dni przed planowanym rozpoczęciem napromieniania (czas trwania pierwszego wlewu – 120 minut).  1.4. Kolejne dawki wynoszą 250 mg/m2 – podania w 1 dniu radioterapii na 1-3 godziny przed frakcją napromieniani i następnie w analogiczny sposób w rytmie co tydzień do zakończenia radioterapii (czas trwania kolejnych wlewów – 60 min.). 1.5. Łącznie, poza dawką indukcyjną poprzedzającą napromienianie, chorzy otrzymują 6 (radioterapia przyspieszona) lub 7 (radioterapia frakcjonowana konwencjonalnie) podań cetuksymabu. 1.6. W trakcie kolejnych wlewów konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu chorego w trakcie oraz przez godzinę po zakończeniu podawania leku.**2. Planowanie i realizacja radioterapii** 2.1. Napromienianie prowadzone jest przy użyciu wysoenergetycznych fotonów X indukowanych w przyspieszaczu liniowym. 2.2. Radioterapia powinna być zaplanowana w oparciu o trójwymiarową rekonstrukcję badań obrazowych, zgodnie z wytycznymi ICRU odnośnie określania objętości napromienianej (gross tumor volume – GTV, clinical target volume – CTV, planned target volume – PTV). 2.3. Konieczne jest stosowanie standardowej radioterapii 3D konformalnej lub napromieniania z modulowaną intensywnością wiązki (IMRT). 2.4. Frakcjonowanie dawki radioterapii zależne jest od preferencji ośrodka w następujących wariantach:* frakcjonowania konwencjonalnego (Df = 2 Gy; 5 razy w tygodniu; TD = 70 Gy);
* frakcjonowania przyspieszonego (metody SIB IMRT, CAIR, concomitant boost, 6 kolejnych dni leczenia tygodniowo);
* hiperfrakcjonowania (DF = 1,1 – 1,2 Gy 2 razy dziennie).

 2.5. Kontrola jakości napromieniania powinna odbywać się w oparciu o rekomendację ESTRO i zasady obowiązujące w ośrodku prowadzącym leczenie.**B. Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)****1. Niwolumab:**Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. | **A. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie (ICD-10 C01, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, C12, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9)****1. Badania przy kwalifikacji do leczenia cetuksymabem****1.1. Badania laboratoryjne:**1. histologiczne potwierdzenie w oparciu o ocenę materiału pobranego za pomocą biopsji wycinkowej ogniska pierwotnego lub przerzutowo zmiennych węzłów chłonnych;
2. morfologia krwi z rozmazem;
3. stężenie mocznika, kreatyniny, transaminaz (ASPAT, ALAT), bilirubiny, dehydrogenazy mleczajowej (LDH), elektrolitów, wapnia i magnezu w surowicy;
4. próba ciążowa (u kobiet w okresie prokreacyjnym);
5. inne w razie wskazań klinicznych.

 **1.2. Inne badania przy kwalifikacji do leczenia cetuksymabem:**1. TK lub MR twarzoczaszki i szyi;
2. badanie laryngologiczne z fiberoskopią górnych dróg oddechowych krtaniowej części gardła;
3. rentgenografia klatki piersiowej w dwóch projekcjach;
4. ultrasonografia jamy brzusznej;
5. badanie elektrokardiograficzne (EKG);
6. pomiar ciśnienia tętniczego;
7. inne w zależności od wskazań klinicznych.

**1.2. Uwagi**TK lub MR w ramach diagnostyki jest badaniem wykonywanym niezależnie od obrazowania w trakcie planowania napromieniania. **2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**Badania należy wykonać przed podaniem pierwszej dawki cetuksymabu przed pierwszym napromienianiem oraz: **2.1. Badania laboratoryjne:**1. morfologia krwi z rozmazem, co tydzień w trakcie radioterapii;
2. stężenie mocznika, kreatyniny, transaminaz (ASPAT, ALAT), bilirubiny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH), elektrolitów, wapnia i magnezu w surowicy, co 3 tygodnie;
3. inne w razie wskazań klinicznych.

 **2.2. Inne badania:**1. ocena odczynów popromiennych co tydzień od 2 tygodnia radioterapii;
2. badanie skóry pod kątem oceny nasilenia wysypki trądzikopodobnej.

**3. Monitorowanie skuteczności leczenia**Kliniczna ocena regresji raka płaskonabłonkowego co tydzień w trakcie leczenia, bezpośrednio po jego zakończeniu, a następnie systematycznie w trakcie wizyt kontrolnych. **3.1. Badania laboratoryjne:**1. w razie wskazań klinicznych.

 **3.2. Inne badania:**1. badanie przedmiotowe (laryngologiczne);
2. TK lub MR twarzoczaszki i szyi 3-4 miesiące po zakończeniu napromieniania, następnie co 6 miesięcy przez 3 lata;
3. rentgenografia klatki piersiowej w dwóch projekcjach 1 raz w roku;
4. inne badania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

**3.3. Uwagi**Wizyty kontrolne: 1 miesiąc po zakończeniu leczenia, następnie co 2 miesiące w pierwszym roku po leczeniu, co 3 miesiące w drugim i trzecim roku po leczeniu, potem co 6 miesięcy.**4. 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 Fundusz Zdrowia.

**B. Niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)****1. Badania przy kwalifikacji do leczenia niwolumabem:**

|  |
| --- |
| 1.1. Badanie przedmiotowe 1.2. Ocena sprawności w skali ECOG 1.3. Pomiar masy ciała 1.4. Badania laboratoryjne a) morfologia krwi b) oznaczenie stężenia kreatyniny c) oznaczanie stężenia glukozy d) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej e) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej f) oznaczenie poziomu sodu, wapnia, potasu g) oznaczenie poziomu TSH h) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym; 1.5. Badanie obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów PRGiSz: TK lub inne, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta.  |

**2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia:**2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe2.2. Morfologia krwi2.3. Parametry biochemiczne surowicy: oznaczenie stężenia kreatyniny, glukozy, bilirubiny całkowitej, sodu, potasu, wapnia, aminotransferaz, TSH. Badania należy wykonywać co 6 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej. **3. Monitorowanie skuteczności leczenia:**3.1. Badanie przedmiotowe 3.2. Badanie laboratoryjne 3.3. Badanie obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub inne, jeżeli wymaga tego stan kliniczny pacjenta Badania należy wykonywać co 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej. **4. Monitorowanie programu**4.1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej chorego danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia 4.2. 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 4.3. 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.  |