Załącznik B.6.

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

|  |
| --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| 1. **Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem afatynibu (mutacja w genie EGFR).**
	1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:
		1. raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub
		2. raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub
		3. raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified - NOS);
	2. Obecność mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor - EGFR) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
	3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
	4. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
	5. Nieobecność objawowych 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;
	6. Wiek powyżej 18. roku życia;
	7. Sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów WHO lub ECOG;
	8. Nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);
	9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
	10. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
	11. Czynności wątroby umożliwiająca leczenie:
		1. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
		2. aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
	12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania afatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
	13. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;
	14. Wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania;
	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.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.1. **Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca) – ozymertynib (mutacja w genie EGFR) lub drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) - ozymertynib (mutacja T790M w genie EGFR)**
	1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:
2. raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub
3. raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, lub
4. raka niedrobnokomórkowego NOS;
	1. W przypadku kwalifikacji do:
5. pierwszej linii leczenia - obecność mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor - EGFR) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu,
6. drugiej linii leczenia - obecność mutacji T790M w genie EGFR potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
	1. Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
	2. Progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z mutacją aktywującą w genie EGFR – dotyczy stosowania ozymertynibu w drugiej linii leczenia;
	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;
	4. W przypadku obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym - nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych albo potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
	5. Wiek powyżej 18. roku życia;
	6. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;
	7. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (śródmiąższowa choroba płuc, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca);
	8. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
	9. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
	10. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
		1. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
		2. aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
	11. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
	12. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;
	13. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
	14. 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 kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.1. **Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pacjentów z rearanżacją w genie ALK przy wykorzystaniu substancji czynnej:**
2. **kryzotynib (rearanżacja genów ALK lub ROS1) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w drugiej lub trzeciej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu),**
3. **alektynib (rearanżacja genów ALK) albo cerytynib (rearanżacja genów ALK) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK.**
4. **brygatynib (rearanżacja genów ALK) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK.**
	1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka (w przypadku alektynibu dodatkowo dopuszcza się rozpoznanie raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS);
	2. Obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescencje in situ hybridisation - FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu lub obecność rearanżacji w genie ROS-1 na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
	3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;
	4. 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;
	5. Nieobecność objawowych 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 (w przypadku alektynibu, cerytynibu albo brygatynibu nieobecność objawowych 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);
	6. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
	7. Wiek powyżej 18 roku życia;
	8. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
	9. 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);
	10. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
	11. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
	12. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
		1. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
		2. aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
	13. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu lub alektynibu lub cerytynibu lub brygatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
	14. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.1. **Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab:**
2. **Rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 ≥ 50% – pembrolizumab w monoterapii**
3. **Rak niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 < 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny**
4. **Rak płaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 < 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną**
	1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy);
	2. Niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów); za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania;
	3. Ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego pembrolizumabu lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263 w zakresie następujących kryteriów:
5. odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy - kryterium  kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu w monoterapii
6. odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% -kryterium  kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu:
7. w raku niepłaskonabłonkowym – w schemacie: pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (karboplatyną albo cisplatyną) w leczeniu indukcyjnym (4 podania co 3 tygodnie), a następnie pembrolizumab z pemetreksedem w leczeniu podtrzymującym;
8. w raku płaskonabłonkowym - w schemacie: pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną w leczeniu indukcyjnym (4 podania co 3 tygodnie) a następnie pembrolizumab w leczeniu podtrzymującym;
	1. Wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
	2. Zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;
	3. Obecność zmian możliwych do oceny w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1;
	4. Nieobecność objawowych 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;
	5. Wiek powyżej 18. roku życia;
	6. Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
	7. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
	8. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
	9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego pembrolizumabu, pemetreksedu, paklitakselu i pochodnych platyny;
	10. Czynność nerek umożliwiająca leczenie:
9. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy dla monoterapii pembrolizumabem;
10. klirens kreatyniny powyżej lub równy 45 ml/min - dla leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią zawierająca karboplatynę;
11. klirens kreatyniny powyżej lub równy 60 ml/min - dla leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią zawierająca cisplatynę i pemetreksed;
	1. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
		1. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
		2. aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
	2. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego;
	3. Wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie;
	4. 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 kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.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) z zastosowaniem niwolumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz atezolizumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1)**
	1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym;
	2. Wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobno komórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
	3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
	4. 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;
	5. Nieobecność objawowych 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;
	6. Wiek powyżej 18. roku życia;
	7. Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
	8. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
	9. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie wyłącznej suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
	10. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
	11. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
	12. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
		1. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
		2. aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
	13. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
	14. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;
	15. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
	16. 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 kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.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) z zastosowaniem nintedanibu**
	1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczolakoraka;
	2. Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
	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;
	4. Nieobecność objawowych 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;
	5. Wiek powyżej 18. roku życia;
	6. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
	7. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; leczenia (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego);
	8. Wykluczenie współwystępowania w przeszłości choroby zakrzepowo-zatorowej;
	9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
	10. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
	11. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
2. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
3. aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
	1. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu;
	2. Wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;
	3. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek - utrata włosów);
	4. 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 kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.1. **Kryteria kwalifikowania chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem**
	1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
	2. Zaawansowanie kliniczne w stopniu III, chorzy poddani radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;
	3. Chorzy, u których nie nastąpiła progresja choroby po radiochemioterapii – stan potwierdzony w badaniu TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu napromieniania;
	4. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów);
	5. Stan sprawności 0 lub 1 wg WHO lub ECOG;
	6. Wiek powyżej 18 roku życia;
	7. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;
	8. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
	9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
	10. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
	11. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
2. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
3. aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy;
	1. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
	2. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;
	3. 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 kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.1. **Określenie czasu leczenia w programie**
	1. **Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR (afatynib, ozymertynib) lub ALK/ROS1 (kryzotynib, alektynib, cerytynib, brygatynib) lub inhibitor angiogenezy (nintedanib)**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii określonymi w punktach 8.1.1., 8.1.2., 8.1.3. oraz z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 9.* + 1. Stosowanie leków anty-EGFR (w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia) lub anty-ROS1 lub anty-ALK (w ramach pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia) lub inhibitorów angiogenezy jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych;
		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 3 miesiące (ważność badania - 14 dni) lub w przypadku stosowania nintedanibu 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);
	* 1. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:
3. 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);
4. 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 ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku pojawienia się przynajmniej jednej – nowej – zmiany w obrębie OUN u chorych leczonych ozymertynibem, dopuszcza się kontynuowanie leczenia ozymertynibem w skojarzeniu z radioterapią. Wówczas – w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN – zaleca się przerwanie leczenia ozymertynibem);
	1. **Inhibitory PD1 (pembrolizumab, niwolumab) lub PDL1 (atezolizumab)**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii określonymi w punktach 8.2.1., 8.2.2., 8.2.3 oraz z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 9.* + 1. Stosowanie pembrolizumabu w monoterapii lub pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodnymi platyny lub pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną (I linia leczenia), niwolumabu (II linia leczenia) lub atezolizumabu (II linia leczenia) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Podczas stosowania w/w leków możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia:
1. zapalenia płuc w stopniu 2. lub większym;
2. biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego w stopniu 2. lub większym;
3. aktywności transaminaz większej niż 3-krotna i mniejszej niż 5-krotna wartość górnej granicy normy lub stężenia bilirubiny całkowitej większej niż 1,5-krotna i mniejszej niż 3-krotna wartość górnej granicy normy;
4. stężenia kreatyniny większego niż 1,5-krotna i mniejszego niż 6-krotna wartość górnej granicy normy lub zwiększenia powyżej 1,5-krotności wartości stwierdzonej przed leczeniem;
5. innych niepożądanych działań w stopniu 3. lub większym;
	* 1. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):
6. przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;
7. w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni);
	* 1. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:
8. 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);
9. 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 ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.
	1. **Inhibitor PDL1 (durwalumab)**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami określonymi w punktach 8.3.1., 8.3.2 i 8.3.3 oraz kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 9.* + 1. Stosowanie durwalumabu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Podczas stosowania durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w sekcji 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego.
		2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):
1. przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii;
2. w czasie leczenia – co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni).
	* 1. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:
3. zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza.
4. **Kryteria wyłączenia z programu**
	1. Wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1. (wyjątek stanowi pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany w obrębie OUN kiedy to dopuszcza się kontynuowanie leczenia ozymertynibem w skojarzeniu z radioterapią – punkt numer 8.1.3 pkt b):
5. powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%, lub
6. wyraźne powiększenia się istniejących zmian niemierzalnych, lub
7. pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją w obrębie OUN leczonych kryzotynibem albo alektynibem albo cerytynibem albo brygatynibem, u których dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią OUN (wówczas w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN konieczność przerwania leczenia kryzotynibem lub alektynibem lub cerytynibem lub brygatynibem);
	1. Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
	2. 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. 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.);
	4. Wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;
	5. Wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 8.2.1. podczas stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1;
	6. Obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;
	7. Przerwanie stosowania inhibitorów EGFR i ALK oraz ROS1 dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;
	8. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
	9. Wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego);
	10. Po upływie 12 miesięcznego okresu leczenia (maksymalnie 26 podań leku) - dotyczy stosowania durwalumabu.
8. **Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej**
	1. Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
	2. Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 10.1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
	3. Pacjenci, o których mowa w pkt. 10.1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.
	4. Pacjenci, o których mowa w pkt. 10.1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.
9. **Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych w ramach innego sposobu finansowania terapii**
	1. Do programu włącza się pacjentów uprzednio leczonych afatynibem, ozymertynibem, kryzotynibem, alektynibem, brygatynibem, pembrolizumabem, niwolumabem, atezolizumabem, nintedanibem lub durwalumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii w celu zapewnienia kontynuacji terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria włączenia oraz nie spełniają przeciwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia wskazanych w punkcie 9., a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii jest nie dłuższy niż wskazano w punkcie 8.
	2. Do programu włącza się pacjentów leczonych przed 1.01.2021 r. ozymertynibem lub pembrolizumabem, lub durwalumabem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), o ile nie zachodzą przeciwwskazania do kontynuowania terapii.
 | 1. **Dawkowanie leków w programie**

Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.  | 1. **Badania przy kwalifikowaniu do leczenia**
2. Histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;
3. Potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów EGFR oraz ALK lub ROS1) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PDL1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych (w pierwszej kolejności należy wykonać badanie w kierunku mutacji w genie EGFR, co uzasadniają wytyczne postępowania diagnostycznego);
4. Morfologia krwi z rozmazem;
5. Oznaczenia stężenia kreatyniny;
6. Oznaczenie stężenia bilirubiny;
7. Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
8. Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
9. Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
10. Oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD-L1;
11. Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
12. Elektrokardiografia (EKG);
13. Badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;
14. Inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.
15. **Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia**
16. Morfologia krwi z rozmazem;
17. Oznaczenia stężenia kreatyniny;
18. Oznaczenie stężenia bilirubiny;
19. Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
20. Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
21. Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
22. Oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1;
23. EKG;
24. Oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku alektynibu albo brygatynibu.

Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych z wyjątkiem badań czynnościowych tarczycy, które powinny być wykonywane co 8 tygodni. W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii: Punkty a-h co 6-12 tygodni.W przypadku durwalumabu: Punkty g-h co 12 tygodni. W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapia:* Punkty a-f przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej)
* Punkty g-h w odstępach 6-12 tygodniowych

W przypadku atezolizumabu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 3-6 tygodniowych. W przypadku niwolumabu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowychW przypadku nintedanibu 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.W przypadku alektynibu albo brygatynibu oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej powinno być wykonywane co 2 tygodnie w ciągu pierwszego miesiąca a następnie w razie wskazań klinicznych.1. **Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia**
2. Badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;
3. Inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.

Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Badania wykonywane są co 3 miesiące. W przypadku nintedanibu 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 przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wymienione badania wykonywane są co 9 -12 tygodni.W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetakselem i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel.Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 10. pkt. 10.1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.1. **Monitorowanie programu**
2. Gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
3. Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych - SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
4. Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ);
5. W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 10. pkt. 10.1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.
 |