Załącznik B.141.FM.

**LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM UROTELIALNYM (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| W programie lekowym finansuje się leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym substancjami:   * + - 1. *awelumab*;       2. *niwolumab*;       3. *niwolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii*;       4. *pembrolizumab*;       5. *enfortumab wedotyny*;       6. *erdafitynib*;   ***Awelumab*** stosowany jest w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny.  ***Niwolumab*** stosowany jest w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0.  ***Niwolumab* w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną** stosowany jest w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia.  ***Pembrolizumab*** stosowany jest w monoterapii w drugiej linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.  ***Enfortumab wedotyny*** stosowany jest w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii opartej o chemioterapię pochodnymi platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).  ***Erdafitynib*** stosowany jest w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia, raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania - poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, u pacjentów z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej terapii inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).   1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym**   Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy).   * 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**      + 1. histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego;        2. obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej;        3. stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG dla erdafitynibu) lub 0-1 według kryteriów ECOG dla pozostałych leków w programie;        4. wiek 18 lat i powyżej;        5. nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);        6. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;        7. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego;        8. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;        9. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;        10. brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;        11. brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.   2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**      1. **Awelumabem**         1. rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;         2. nieobecność progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny (po zastosowaniu 4-6 cykli *cisplatyny* z *gemcytabiną* lub *karboplatyny* z *gemcytabiną*);         3. zachowanie okresu bez leczenia wynoszącego od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania chemioterapii paliatywnej;         4. nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby;         5. nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii;         6. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena;         7. niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg *prednizonu* na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone).      2. **Niwolumabem**         1. histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka urotelialnego (lub o mieszanej histopatologii z dominacją komponenty urotelialnej) naciekającego błonę mięśniową, bez obecności przerzutów odległych;         2. przeprowadzenie radykalnej cystekomii z cechą R0 w okresie do 120 dni przed włączeniem do leczenia (dotyczy jedynie raka urotelialnego pęcherza moczowego i moczowodu);         3. niestosowanie adjuwantowej terapii systemowej lub radioterapii po radykalnej chirurgicznej resekcji raka urotelialnego;         4. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena;         5. niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg *prednizonu* na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone);         6. dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe z wykorzystaniem chemioterapii opartej na *cisplatynie*;         7. potwierdzenie badaniem histopatologicznym wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu;            1. stopień zaawansowania pT3-pT4a lub pN+ w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie,            2. stopień zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+ w przypadku pacjentów po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie;         8. potwierdzenie poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥ 1%.      3. **Niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii**         1. rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;         2. brak wcześniejszej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej z powodu przerzutowego lub nieoperacyjnego raka urotelialnego;         3. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena;         4. niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg *prednizonu* na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone);      4. **Pembrolizumabem**         1. rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;         2. niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka urotelialnego w oparciu o chemioterapię zawierającą pochodne platyny (progresja po 1. linii leczenia paliatywnego) lub wznowa w ciągu 12 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia przed- lub pooperacyjnego pochodnymi platyny;         3. ustąpienie wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia.      5. **Enfortumabem wedotyny**         1. rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;         2. progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).      6. **Erdafitynibem**         1. rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;         2. obecność podatnych zmian genetycznych *FGFR3*;         3. progresja radiologiczna choroby podczas lub po terapii z inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).   W celu kontynuacji terapii, do programu lekowego mogą zostać włączeni pacjenci leczeni w ramach innego sposobu finansowania, poza badaniami klinicznymi, do momentu objęcia refundacją leku w programie lekowym, pod warunkiem, iż w momencie rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji uwzględnione w punkcie 1 oraz nie spełniali kryteriów uwzględnionych w punkcie 3.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane.  W przypadku terapii uzupełniającej *niwolumabem* leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić 8 tygodni.  W przypadku terapii *niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną* w pierwszej linii leczenie trwa maksymalnie 24 miesiące, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów.  Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia, dotyczy terapii inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1),.może wynosić 12 tygodni pod warunkiem całkowitego ustąpienia niepożądanych działań związanych z immunoterapią i zakończenia stosowania kortykosteroidów.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * + 1. progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni – dotyczy terapii *awelumabem, pembrolizumabem,* *enfortumabem wedotyny*, *erdafitynibem lub niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną;*        2. nawrót choroby- dotyczy terapii *niwolumabem w leczeniu uzupełniającym*;        3. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;        4. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według skali ECOG (dla *erdafitynibu*) lub do stopnia 2-4 według skali ECOG (dla pozostałych leków w programie);        5. wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;        6. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;        7. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;        8. okres ciąży lub karmienia piersią;        9. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów. | 1. **Dawkowanie**    * + 1. Dawka *awelumabu*: 800 mg co 2 tygodnie;        2. Dawka *niwolumabu* w leczeniu uzupełaniającym: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie;        3. Dawka *niwolumabu* z skojarzeniu z *cisplatyną i gemcytabiną*: 360 mg co 3 tygodnie, przez 6 cykli a następnie 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie;        4. Dawka *pembrolizumabu*: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni;        5. Dawka *enfortumabu wedotyny*: 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała ≥100 kg). Lek należy podawać we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu.;        6. Dawka *erdafitynibu*: zalecana dawka początkowa to 8 mg na dobę, którą należy modyfikować na podstawie wyników badań, zgodnie z zapisami ChPL.   Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL).  Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualnymi ChPL poszczególnych leków. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia raka urotelialnego;        2. ocena, za pomocą zwalidowanego testu, poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej – dotyczy terapii *niwolumabem* w leczeniu uzupełniającym;        3. ocena, za pomocą zwalidowanego testu obecności podatnych zmian genetycznych *FGFR3* – dotyczy terapii *erdafitynibem*;        4. morfologia krwi z rozmazem;        5. oznaczenie stężenia hemoglobiny;        6. oznaczenie stężenia kreatyniny;        7. oznaczenie stężenia bilirubiny;        8. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej;        9. oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) i tetrajodotyroniny (fT4) – dotyczy terapii *awelumabem,* *niwolumabem* oraz pembrolizumabem;        10. oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy – dotyczy terapii *awelumabem*;        11. oznaczenie stężenia glukozy;        12. oznaczenie antygenu HBs (HbsAg);        13. oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy – dotyczy terapii *erdafitynibem;*        14. oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia) – dotyczy terapii *pembrolizumabem*;        15. inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;        16. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;        17. TK lub MRI klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy;        18. RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;        19. TK lub MRI mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji lub napromienianiu przerzutów);        20. inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych;        21. elektrokardiogram (EKG);        22. pomiar ciśnienia tętniczego;        23. pełne badanie okulistyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) – dotyczy terapii *erdafitynibem*.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST 1.1.   1. **Monitorowanie leczenia**    * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. oznaczenie stężenia hemoglobiny;        3. oznaczenia stężenia kreatyniny;        4. oznaczenie stężenia bilirubiny;        5. oznaczenie stężenia glukozy;        6. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej;        7. oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia) – dotyczy terapii pembrolizumabem;        8. badanie ogólne moczu – dotyczy terapii pembrolizumabem;        9. inne badania w zależności od wskazań klinicznych.   Badania wykonuje się:   * + - 1. co 2 tygodnie w przypadku morfologii krwi z rozmazem (po okresie 3 miesięcy leczenia co 8 tygodni);       2. co 8 tygodni w przypadku pozostałych badań (lub częściej w zależności od wskazań klinicznych);       3. w przypadku stosowania niwolumabu - badania wykonuje się przed każdym podaniem niwolumabu, nie rzadziej niż co 4 tygodnie;       4. między dniem 14 a 21 w przypadku stężenia fosforanów, a następnie co miesiąc – dotyczy terapii *erdafitynibem;*       5. co miesiąc w przypadku badania okulistycznego (po okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia co 3 miesiące lub częściej w razie wskazań klinicznych) – dotyczy terapii *erdafitynibem*.  1. **Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia**    * + 1. TK lub MR odpowiedniego obszaru;        2. RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie TK;        3. inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.   Badania wykonuje się:   * + - 1. co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta;       2. w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.   Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.  Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.   * 1. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla *awelumabu*, *niwolumabu, pembrolizumabu oraz erdafiynibu*:      + 1. śmiertelność – przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiejkolwiek przyczyny;        2. przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny- dotyczy terapii *awelumabem, niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną, pembrolizumabem oraz erdafitynibem*;        3. przeżycie wolne od choroby (DFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszego nawrotu lub zgonu – dotyczy terapii *niwolumabem w leczeniu uzupełaniającym*;        4. zdarzenia niepożądane.   2. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla *enfortumabu wedotyny*:      + 1. śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiejkolwiek przyczyny – przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 12,9 miesiąca;        2. przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny – przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 5,5 miesiąca;        3. wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) – wskaźnik odpowiedzi obiektywnych na oczekiwanym poziomie 40,6%;        4. mediana DoR - czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do udokumentowanej progresji choroby (PD) lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej – oczekiwany wynik: 7,9 miesiąca;        5. wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowany jako uzyskanie przez pacjenta kontroli choroby ocenianej po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i rozumianej jako:   - odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR) mierzonych według aktualnych kryteriów RECIST lub  - stabilizacja choroby (SD)  -oczekiwany wynik: 71,9%.  Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie *enfortumabem wedotyny* wykonuje się w 8 tygodniu leczenia (po dwóch pierwszych 28-dniowych cyklach leczenia).   1. **Monitorowanie programu**    * + 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);        2. uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w punkcie 3;        3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ). |