Załącznik B.148.

**LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| W programie finansuje się leczenie chorych z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium:   1. w I linii leczenia systemowego: 2. dostarlimab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii; 3. w kolejnej linii leczenia systemowego: 4. dostarlimab w monoterapii; 5. pembrolizumab w monoterapii.   W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia z użyciem immunoterapii.   1. **Kryteria kwalifikacji**   Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3) dla poszczególnych terapii.   * 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**  1. stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 2. wiek 18 lat i powyżej; 3. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4. wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii; 5. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 6. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 7. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8. brak przeciwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10. zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 11. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.   Kryteria kwalifikacji musza być spełnione łącznie.   * 1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimabem w monoterapii**   2. potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (wg FIGO 2009) lub nawrotowy raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego (w przypadku postaci mieszanych co najmniej 10% komórek muszą stanowić mięsakoraki, raki jasnokomórkowe lub surowicze):      1. po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową:         + w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej,         + w stopniu IIIC2 lub IV bez względu na obecność choroby resztkowej,   lub   * + 1. niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV,   lub   * + 1. z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią,   lub   * + 1. po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.   1. zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instabilityhigh, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu.   2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii dostarlimabem albo pembrolizumebem w monoterapii w kolejnej linii leczenia systemowego**  1. potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium ≥IIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego; 2. brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii. 3. progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę; 4. zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instabilityhigh, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu.   Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia, z wyjątkiem:   1. stosowania dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenia podtrzymującego, może trwać maksymalnie 36 miesięcy. 2. **Kryteria wyłączenia z programu** 3. wystąpienie objawów nadwrażliwości na dostarlimab albo pembrolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 4. progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, potwierdzonej na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni; 5. obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 6. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 7. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 8. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 9. okres ciąży lub karmienia piersią; 10. 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. **Dostarlimab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, a następnie w monoterapii w I linii leczenia**   Zalecana dawka wynosi 500 mg dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatyną (w dawce AUC 5 mg/ml/min) i paklitakselem (w dawce 175 mg/m2 pc.) co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach, a następnie dostarlimab w monoterapii 1000 mg co 6 tygodni (3 tygodnie pomiędzy cyklem 6, a cyklem 7).   * 1. **Dostarlimab w monoterapii w kolejnej linii leczenia**   Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach (3 tygodnie pomiędzy cyklem 4, a cyklem 5).   * 1. **Pembrolizumab w monoterapii w kolejnej linii leczenia**   Zalecana dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.  Nie dopuszcza się możliwości zamiany leków.   1. **Modyfikacja dawkowania leków**   Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. | 1. **Badania przy kwalifikacji** 2. morfologia krwi z rozmazem; 3. oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 4. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 5. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 6. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 7. oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT); 8. badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 9. oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 10. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 11. badanie TK lub MR jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 12. EKG; 13. inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.   1. **Monitorowanie leczenia**     1. **Monitorowanie bezpieczeństwa** 2. morfologia krwi z rozmazem; 3. oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 4. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 5. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 6. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 7. oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT); 8. badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 9. oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 10. EKG; 11. inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.   Badania laboratoryjne wykonuje się:  w przypadku I linii leczenia systemowego:  Dostarlimab – co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu z chemioterapią) a następnie co 3 miesiące.  w przypadku kolejnej linii leczenia systemowego:  Dostarlimab – co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu w monoterapii) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące.  Pembrolizumab – co 3 lub co 6 tygodni (tzn. przed każdym podaniem, w zależności od wybranego schematu podawania) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące.   * 1. **Monitorowanie skuteczności**  1. badanie TK lub MR jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała powinny być wykonywane co 3 miesiące przez 12 miesięcy i następnie co 6 miesięcy; 2. inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.   Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.  Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:   * 1. całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,   2. stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD),   3. całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).  1. **Monitorowanie programu** 2. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 3. uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedz (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW 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. |