Załącznik B. 159.

**LECZENIE CHORYCH NA RAKA SZYJKI MACICY (ICD-10: C53)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| W programie finansuje się leczenie pacjentek na raka szyjki macicy inhibitorami PD-1.   1. W leczeniu pierwotnym chorych na nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy dostępna jest terapia: 2. pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią, a następnie w monoterapii. 3. W leczeniu chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy dostępne są terapie: 4. pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w I linii leczenia systemowego; 5. cemiplimab w monoterapii w II albo III linii leczenia systemowego po chemioterapii lub chemioterapii z bewacyzumabem.   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.) dla poszczególnych terapii.   1. **Ogólne kryteria kwalifikacji** 2. rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub gruczołowo-płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego; 3. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4. wiek powyżej 18 roku życia; 5. stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 6. nieobecność objawowych przerzutów do OUN; 7. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 8. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 9. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10. brak przeciwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 11. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 12. zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.     1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji**         1. **chorych na nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w leczeniu pierwotnym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią, a następnie w monoterapii**            1. nowozdiagnozowany, miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy (stopień III-IVA zgodnie z klasyfikacją FIGO z 2014 r.);           2. niestosowanie wcześniej terapii systemowej, immunoterapii, radykalnego leczenia chirurgicznego (tj. z zachowaną macicą) lub radioterapii z powodu raka szyjki macicy.        2. **chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy w I linii leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu** 14. przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy niekwalifikujący się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii; 15. brak wcześniejszego leczenia chemioterapią ogólnoustrojową, za wyjątkiem zastosowania jej równocześnie jako środka uwrażliwiającego na promieniowanie jonizujące (w przypadku leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu); 16. potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥1, oznaczona zwalidowanym testem (w przypadku leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu).     * 1. **chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy w II albo III linii leczenia cemiplimabem w monoterapii** 17. przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy niekwalifikujący się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii; 18. progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.   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.  Dodatkowo, w przypadku nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy leczenie pembrolizumabem może trwać maksymalnie 20 podań (tj. 5 podań po 200 mg co 3 tygodnie, a następnie 15 podań po 400 mg co 6 tyg.).   1. **Kryteria wyłączenia z programu** 2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancję pomocniczą; 3. progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, w sytuacji wątpliwej, a gdy stan pacjentki jest stabilny klinicznie, możliwe jest kontynuowanie leczenia, aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tygodni; 4. obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 5. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 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 leków**   * 1. **Leczenie nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy**      1. **pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią, a następnie w monoterapii**   Początkowo pembrolizumab stosowany jest jednocześnie z chemioradioterapią. Następnie pembrolizumab stosowany jest w monoterapii.  Rozpoczęcie podawania pembrolizumabu powinno nastąpić w ciągu 3 dni od rozpoczęcia chemioradioterapii.  Zalecana dawka pembrolizumabu:  5 pierwszych podań po 200 mg co 3 tygodnie, a następnie 15 podań po 400 mg co 6 tygodni.  Chemioradioterapia:  5 cykli cisplatyny w dawce 40 mg/m2 pc. + radioterapia wiązkami zewnętrznymi (EBRT), a następnie brachyterapia.  W uzasadnionych przypadkach istnieje możliwość podania jednego dodatkowego cyklu cisplatyny – do decyzji lekarza prowadzącego.   * 1. **Leczenie przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy dostępna dostępne są terapie:**      1. **pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu**   Pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i karboplatyną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.  Zalecana dawka pembrolizumabu:  200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.  Chemioterapia:  paklitaksel w dawce 175 mg/m2 pc. + cisplatyna w dawce 50 mg/m2 pc.  albo  paklitaksel w dawce 175 mg/m2 pc. + cisplatyna w dawce 50 mg/m2 pc.+ bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc.,  albo  paklitaksel w dawce 175 mg/m2 pc. + karboplatyna 5 mg/ml/min.,  albo  paklitaksel w dawce 175 mg/m2 pc. + karboplatyna 5 mg/ml/min + bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc.   * + 1. **Cemiplimab w monoterapii**   Zalecana dawka cemiplimabu wynosi 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut.   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. histologiczne potwierdzenie określonego typu raka szyjki macicy; 3. potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg CPS (w przypadku leczenia pembrolizumabem przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy); 4. morfologia krwi z rozmazem; 5. oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 6. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 9. oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (w przypadku leczenia skojarzonego z bewacyzumabem); 10. oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny lub czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (w przypadku leczenia skojarzonego z bewacyzumabem); 11. oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 12. badanie ogólne moczu; 13. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 14. elektrokardiogram (EKG); 15. pomiar ciśnienia tętniczego (w przypadku leczenia pembrolizumabem przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy); 16. badanie obrazowe (tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej); 17. 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; 5. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 7. oznaczenie INR i czasu protrombinowego (w przypadku leczenia skojarzonego z bewacyzumabem); 8. badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (w przypadku leczenia skojarzonego z bewacyzumabem); 9. oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 10. badanie ogólne moczu; 11. inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.   Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu terapii.   * 1. **Monitorowanie skuteczności**   W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub inne w zależności od sytuacji klinicznej.  Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.  Badania należy wykonywać co 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej.  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. |