

**LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)**

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p><b>1.1. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20. EGFR do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem amiwantamabu (w postaci do podawania dożylnego) w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem</b></p> <p>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <p>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,</p> <p>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,</p> <p>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS);</p> <p>2) obecność aktywującej mutacji insercyjnej w eksonie 20. w genie EGFR potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation</i></p>	<p><b>1. Dawkowanie leków w programie</b></p> <p>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL).</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca lub międzybłoniaka opłucnej zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych;</p> <p>2) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów <i>EGFR</i>, lub <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> lub <i>BRAF V600E</i> lub <i>KRAS</i>) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych (u wszystkich pacjentów w przypadku stosowania immunoterapii przed, po oraz przed i po radykalnej resekcji chirurgicznej u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca);</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p>

*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 (chirurgia, radioterapia);
- 6) wiek powyżej 18 roku życia;
- 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL);
- 10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania amiwantamabu, karboplatyny, pemetreksedu określonych w odpowiednich ChPL;
- 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.2. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR do leczenia z wykorzystaniem amiwantamabu (w postaci do podawania podskórnego) w skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia,**

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:
  - a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,
  - b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,
  - c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified – NOS);

7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;

- 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- 9) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1;
- 10) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;
- 11) elektrokardiografia (EKG);
- 12) echokardiografia serca w przypadku leczenia enkorafenibem z binimetynibem;
- 13) oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w przypadku leczenia enkorafenibem z binimetynibem;
- 14) badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu albo okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem);
- 15) badanie MR lub TK ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu albo okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem albo w przypadku leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym alektynibem) i w przypadku chorych w pierwszej linii z wykorzystaniem substancji czynnej atezolizumab, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny);
- 16) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;

- 2) obecność mutacji aktywującej, delecji w eksonie 19. lub substytucji p.L858R w eksonie 21. EGFR potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);
- 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (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 (chirurgia, radioterapia);
- 6) wiek powyżej 18 roku życia;
- 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL);
- 10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania amiwantamabu oraz lazertynibu określonych w odpowiednich ChPL;
- 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

17) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.

Badania obrazowe z punktów nr 14 i 15 – powinny być wykonane przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia chirurgicznego.

## **2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenia stężenia kreatyniny;
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- 7) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1;
- 8) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;
- 9) EKG;
- 10) echokardiografia serca w przypadku leczenia enkorafenibem z binimetynibem (w zależności od sytuacji klinicznej);
- 11) oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku alectynibu albo brygatynibu albo enkorafenibu z binimetynibem (w okresie pierwszego pół roku terapii co miesiąc – dot. enkorafenibu z binimetynibem);
- 12) badanie okulistyczne, w tym dna oka, w razie wskazań klinicznych – dot. terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem.

<p><b>1.3. Chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego z wykorzystaniem ozymertynibu i potwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,</li> <li>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,</li> <li>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS);</li> </ol> </li> <li>2) obecność mutacji aktywującej w genie EGFR z delecją w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>3) zaawansowanie kliniczne w stopniu III – chorzy po radykalnej chemioradioterapii jednoczesnej z zastosowaniem pochodnych platyny. Do programu kwalifikują się także chorzy poddani sekwencyjnej chemioradioterapii w dawkach radykalnych, u których odstąpiono od stosowania jednoczesnej chemioradioterapii z uzasadnionych klinicznie powodów zgodnych z wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego PTOK (udokumentowane wykluczenie obecności przeciwwskazań do chemioterapii, udokumentowane potwierdzenie możliwości pierwotnego przeprowadzenia radykalnej radioterapii);</li> <li>4) nieobecność progresji choroby po chemioradioterapii – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii; stosowanie ozymertynibu musi być rozpoczynane nie później niż po 6 tygodniach od zakończenia radioterapii);</li> <li>5) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> </ol>		<p>W przypadku stosowania inhibitorów EGFR, ALK, i ROS1, BRAF w skojarzeniu z MEK oraz sotorasibu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku leczenia skojarzonego ozymertynibem z chemioterapią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pkt 1-6 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej) w odstępach 3-tygodniowych,</li> <li>– pkt 1-6 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie ozymertynibem co 3 miesiące.</li> </ul> <p>W przypadku lorlatynibu - niezależnie od linii leczenia - lipidogram powinien być wykonywany przed włączeniem do leczenia, po 4-6 tygodniach i następnie co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku leczenia amiwantamabem w skojarzeniu z chemioterapią badania powinny być wykonywane przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej) a w przypadku stosowania amiwantamabu bez chemioterapii podtrzymującej pemetreksedem badania powinny być wykonywane co 3 miesiące (wyjątek – badanie EKG wykonywane co pół roku).</p> <p>W przypadku leczenia amiwantamabem w skojarzeniu z lazertynibem badania powinny być wykonywane przed podaniem amiwantamabu w tygodniach 1. i 5., a następnie co 3 miesiące (wyjątek – badanie EKG wykonywane co pół roku).</p>
---	--	--

- 7) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 8) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL;
- 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.4. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie *EGFR* do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem afatynibu albo ozymertynibu (ozymertynib stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią według schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed)**

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:
  - a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,
  - b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,
  - c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified* – NOS) – wyłącznie w przypadku monoterapii afatynibem albo ozymertynibem;
- 2) obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR* (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;

W przypadku stosowania immunoterapii wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.

W przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu wymienione badania powinny być wykonane przed każdym podaniem niwolumabu.

W przypadku leczenia konsolidującego durwalumabem badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące (wyjątek – badania czynnościowe tarczycy i badanie EKG wykonywane co 12 tygodni).

W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii lub cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny albo durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią lub tislelizumabem skojarzonym z chemioterapią opartą na związkach platyny:

- pkt 1-7 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej),
- pkt 1-7 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie pembrolizumabem lub durwalumabem lub tislelizumabem co 3 miesiące.

W przypadku leczenia skojarzonego atezolizumabem z chemioterapią albo durwalumabem z chemioterapią albo serplulimabem z chemioterapią w

- 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);
- 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (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 (chirurgia, radioterapia);
- 6) wiek powyżej 18 roku życia;
- 7) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w przypadku zastosowania monoterapii afatynibem lub ozymertynibem;
- 8) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w przypadku zastosowania ozymertynibu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed;
- 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL);
- 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania afatynibu albo ozymertynibu albo chemioterapii opartej o pochodne platyny i pemetreksedu określonych w ChPL;
- 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

drobnokomórkowym raku płuca – wymienione badania powinny być wykonywane przed każdym cyklem.

W fazie leczenia podtrzymującego drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem albo durwalumabem albo serplulimabem – badania z pkt 1-8 co 4-8 tygodni przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.

W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia skojarzonego z docetakselem, natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tygodni.

Każde z badań diagnostycznych może zostać wykonane dodatkowo w dowolnym momencie leczenia w zależności od wskazań klinicznych.

W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jeżeli są wymagane.

### 3. Monitorowanie skuteczności leczenia

- 1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;
- 2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej.

Badania wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).

**1.5. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej, trzeciej i kolejnych linii z wykorzystaniem ozymertynibu po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, dakomitynibem, erlotynibem, gefitynibem i potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie *EGFR***

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:
  - a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,
  - b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego,
  - c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified* – NOS);
- 2) obecność mutacji T790M w genie *EGFR* potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 3) progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu afatynibu lub dakomitynibu lub erlotynibu lub gefitynibu;
- 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (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 (chirurgia, radioterapia);
- 6) wiek powyżej 18 roku życia;
- 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;

W przypadku leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem badania wykonywane są w tygodniu 7 i w tygodniu 13 neoadjuwantowej fazy leczenia oraz w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem adjuwantowej fazy leczenia. Po rozpoczęciu adjuwantowej fazy leczenia, ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadza się co 6 miesięcy lub częściej w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych.

W przypadku uzupełniającego leczenia pooperacyjnego pembrolizumabem, atezolizumabem lub ozymertynibem ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadza się co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych.

W przypadku leczenia atezolizumabem albo durwalumabem albo serplulimabem w drobnokomórkowym raku płuca – co 2 cykle w trakcie immunochemioterapii, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).

W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia – w trakcie leczenia z docetakselem, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).

W przypadku alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym wykonuje się badanie MR ośrodkowego układu nerwowego co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).

- 10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL;
- 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją V600E w genie *BRAF* do leczenia pierwszej lub kolejnej linii z zastosowaniem enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem**

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:
  - a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego
  - b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,
  - c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified* – NOS);
- 2) obecność mutacji V600E w genie *BRAF* potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);
- 4) nieobecność wcześniejszego leczenia systemowego w zaawansowanym raku płuca lub niepowodzenie leczenia z udziałem chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w przypadku chorych po 70 roku życia dopuszcza się stosowanie monoterapii) lub immunoterapii (niezależnie czy stosowana była w skojarzeniu z chemioterapią czy w sekwencji);
- 5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny

Oceny skuteczności leczenia (odnosi się do stosowania leczenia w stadium zaawansowanym) 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:

- a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,
- b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD),
- c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).

**4. Monitorowanie programu**

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (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;

aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;

- 6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);
- 7) wiek powyżej 18 roku życia;
- 8) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL);
- 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania enkorafenibu i binimetynibu określonych w ChPL;
- 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.7. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem ozymertynibu i potwierdzoną obecnością mutacji w genie *EGFR***

- 1) rozpoznanie pooperacyjne gruczołowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka;
- 2) obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR* z delecją w eksonie 19. lub substytucją w eksonie 21. potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;

- 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.

- 3) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku;
- 4) uprzednie poddanie radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej;
- 5) wiek powyżej 18 roku życia;
- 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 7) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 8) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL;
- 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

#### **1.8. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK z zastosowaniem alektynibu**

- 1) rozpoznanie pooperacyjne gruczołowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka;
- 2) zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy  $\geq 4$  cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM;
- 3) wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem;
- 4) brak wcześniejszego leczenia chemioterapią lub radioterapią;

- 5) obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 6) wiek powyżej 18 roku życia;
- 7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania alektynibu określonych w ChPL;
- 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.9. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza z zastosowaniem atezolizumabu**

- 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 2) zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM:
  - a) IIA i IIB oraz IIIA,
  - b) pT3pN2;
- 3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia;
- 4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia;

- 5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 6) brak obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzonej na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego);
- 8) wiek powyżej 18 roku życia;
- 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z ChPL;
- 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
- 14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu określonych w ChPL;
- 15) wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie;
- 16) ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata owłosienia);
- 17) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.10. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z wykorzystaniem substancji czynnej atezolizumab którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) niezależnie od wartości ekspresji PD-L1:**

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 2) wykluczenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);
- 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);
- 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- 5) obecność udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania pochodnych platyny zgodnie z wytycznymi postępowania;
- 6) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- 7) nieobecność przerzutów w wątrobie;
- 8) wiek powyżej 18 roku życia;
- 9) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;

- 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu zgodnie z aktualną ChPL;
- 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie

**1.11. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii**

- 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 2) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu: IB (guzy T2a o średnicy 4 cm) lub II lub IIIA lub IIIB [(T3-4 (guzy o średnicy >7cm), N2 wg 8. wersji klasyfikacji TNM);
- 3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia;
- 4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania;
- 5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <50% w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 6) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;

- 7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego);
- 8) wiek powyżej 18 roku życia;
- 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
- 14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w ChPL;
- 15) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.12. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią**

- 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 2) stopień zaawansowania klinicznego: II - IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętniej resekcji);
- 3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych  $\geq 1\%$  potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 4) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy

potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;

- 5) wiek powyżej 18 roku życia;
- 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 7) nieobecność czynników klinicznych uniemożliwiających przeprowadzenie resekcji chirurgicznej;
- 8) wydolność układu oddechowego umożliwiająca kwalifikację do resekcji chirurgicznej;
- 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii lub chemioterapii;
- 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu określonych w ChPL;
- 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

**1.13. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia okołoperacyjnego z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym:**

- 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);

- 2) nieobecność mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 3) przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego: II, IIIA lub IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego;
- 4) chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 5) stwierdzenie możliwości przeprowadzenia doszczętnego leczenia chirurgicznego niedrobnokomórkowego raka płuca przez chirurga klatki piersiowej;
- 6) wiek powyżej 18 roku życia;
- 7) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z ChPL;
- 9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 11) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
- 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii określonych w ChPL;
- 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.14. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK lub ROS1 do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej:**

- kryzotynib (rearanżacja genów *ALK* lub *ROS1*) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii),
- alektynib (rearanżacja genu *ALK*) albo brygatynib (rearanżacja genu *ALK*) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem),
- lorlatynib (rearanżacja genu *ALK*) w leczeniu pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora ALK drugiej generacji),
- entrektynib (rearanżacja genu *ROS1*) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii);

1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:

- a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,
- b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,
- c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified* – NOS);

2) obecność rearanżacji w genie *ALK* lub *ROS1* na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;

3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;

- 4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);
- 5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);
- 6) wiek powyżej 18 roku życia;
- 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu albo alektynibu albo brygatynibu albo lorlatynibu albo entrektyribu określonych w ChPL;
- 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.15. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab albo cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem albo durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem albo tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny:**

- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  – pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii,
- rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  – tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
- rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1  $< 50\%$  – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
- rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1  $< 50\%$  – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1  $< 50\%$  – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny,
- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  - cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny,
- rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1  $< 50\%$  - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny,
- rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1  $< 50\%$  durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
- rak płaskonabłonkowy ze znanym statusem białka PD-L1 – tislelizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną;

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 2) ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu:

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <p>a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo atezolizumabu albo cemiplimabu w monoterapii albo tislelizumabu skojarzonego z pemetreksedem i chemioterapią opartą o pochodne platyny,</p> <p>b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo niwolumabu i ipilimumabu albo durwalumabu i tremelimumabu w skojarzeniu z chemioterapią;</p> <p>c) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 1% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny;</p> <p>d) niezależnie od wyniku oceny ekspresji PD-L1 – kryterium kwalifikacji do stosowania tislelizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną;</p> <p>3) wykluczenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);</p> <p>4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);</p> <p>5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i>) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);</p> |  |  |
|--|--|--|

- 7) wiek powyżej 18 roku życia;
- 8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;
- 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu i ipilimumabu, durwalumabu i tremelimumabu, tislelizumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL;
- 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.16. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu albo tislelizumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) ponadto w przypadku tislelizumabu dotyczy chorych po uprzednim leczeniu pochodnymi platyny**

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);
- 2) wykluczenie mutacji G12C w genie KRAS, jak również w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK* i *ROS1* w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS;

- 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);
- 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (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 (chirurgia, radioterapia);
- 6) wiek powyżej 18 roku życia;
- 7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;
- 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu lub tislelizumabu określonych w ChPL;
- 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.17. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczolowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej**

**chemioterapii, immunoterapii, chemoimmunoterapii) z zastosowaniem nintedanibu**

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego płuca;
- 2) wykluczenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*;
- 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);
- 4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (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 (chirurgia, radioterapia);
- 6) wiek powyżej 18 roku życia;
- 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego);
- 9) wykluczenie współwystępowania choroby zakrzepowo-zatorowej;
- 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu i docetakselu określonych w ChPL;
- 13) wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;

14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.18. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny) z mutacją G12C w genie KRAS z zastosowaniem sotorasibu**

1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:

a) raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego,

b) raka wielkokomórkowego;

2) obecność mutacji G12C w genie KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma virus – KRAS) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;

3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);

4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (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 (chirurgia, radioterapia);

6) wiek powyżej 18 roku życia;

7) stan sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;

- 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania sotorasibu określonych w aktualnej ChPL;
- 12) wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;
- 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.19. Chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem**

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);
- 2) zaawansowanie kliniczne w stopniu III – chorzy po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;
- 3) brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii);
- 4) stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 5) wiek powyżej 18 roku życia;
- 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;

- 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;
- 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 10) Nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w ChPL;
- 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.20. Chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji) albo serplulimabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji)**

- 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;
- 2) zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej (ang. *extensive stage*) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM;
- 3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- 4) wiek powyżej 18 roku życia;
- 5) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;

- 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa;
- 8) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu albo serplulimabu określonych w ChPL;
- 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

**1.21. Chorych na międzybłoniaka opłucnej do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu) z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu**

- 1) rozpoznanie międzybłoniaka opłucnej niekwalifikującego się do leczenia radykalnego;
- 2) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
- 3) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);
- 4) wiek powyżej 18 roku życia;

- 5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;
- 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu i ipilimumabu określonych w ChPL;
- 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia wskazanych w pkt 3, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii nie jest dłuższy niż wskazano w pkt 2.

## **2. Określenie czasu leczenia w programie**

**2.1. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib, ozymertynib) lub ALK/ROS1 (kryzotynib, entretynib, alektynib, brygatynib, lorlatynib) lub inhibitor angiogenezy (nintedanib) lub inhibitor KRAS (sotorasib) lub inhibitor BRAF w skojarzeniu z inhibitorem MEK (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem) lub przeciwciało przeciwko EGFR-MET (amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem) lub**

**przeciwciała przeciwko EGFR-MET w skojarzeniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej (amiwantamab i lazertynib)**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami stosowania leków oraz z kryteriami wyłączenia z programu.

- 1) stosowanie leków anty-EGFR w ramach pierwszej linii (afatynib, ozymertynib) lub drugiej, trzeciej i kolejnych linii leczenia (ozymertynib) albo leków anty-ROS1 lub anty-ALK w ramach pierwszej lub kolejnej linii leczenia (kryzotynib, entrektynib, alektynib, brygatynib, lorlatynib) albo inhibitora angiogenezy (nintedanib) albo anty- KRAS w drugiej i kolejnej linii leczenia (sotorasib) albo leków anty BRAF w skojarzeniu z anty MEK (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem) w ramach pierwszej lub kolejnych linii leczenia albo przeciwciała przeciwko EGFR-MET w pierwszej linii leczenia (amiwantamab) lub przeciwciała przeciwko EGFR-MET w skojarzeniu z lekiem anty-EGFR w pierwszej linii leczenia (amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- 2) stosowanie ozymertynibu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii według schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających zastosowanie chemioterapii możliwa jest kontynuacja leczenia w monoterapii ozymertynibem pod warunkiem utrzymywania się obiektywnej korzyści klinicznej;
- 3) stosowanie ozymertynibu w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 36 miesięcy. Podczas stosowania ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <p>4) stosowanie ozymertynibu w ramach leczenia konsolidującego jest prowadzone do stwierdzenia progresji lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Podczas stosowania ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;</p> <p>5) stosowanie alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym (cecha R0) jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 24 miesiące.</p> <p>6) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS, BRAF w skojarzeniu z MEK lub przeciwciałem przeciwko EGFR-MET dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia) – nie dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym;</p> <p>7) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS, BRAF w skojarzeniu z MEK lub przeciwciałem przeciwko EGFR-MET dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu leczenia miejscowego ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia) – nie dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym;</p> <p>8) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,</li><li>b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia (w przypadku alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po</li></ul> |  |  |
|--|--|--|

radykałnym leczeniu chirurgicznym wykonuje się badanie MR ośrodkowego układu nerwowego co 6 miesięcy), a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);

9) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:

a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,

b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET).

**2.2. Inhibitory PD-1 (pembrolizumab, cemiplimab, cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, serplulimab w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji, niwolumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, tislelizumab, tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny) lub PD-L1 (atezolizumab)**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu.

1) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab, niwolumab z ipilimumabem, cemiplimab, atezolizumab, tislelizumab, serplulimab) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;

2) stosowanie atezolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii obejmuje okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację;

3) stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego, u chorych kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej obejmuje 3 cykle leczenia lub jest krótsze

w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;

- 4) stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym wczesnego raka płuca - w fazie leczenia wstępnego, przed zabiegiem chirurgicznym - jest prowadzone przez maksymalnie 4 cykle (4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni) oraz w fazie leczenia uzupełniającego, po zabiegu chirurgicznym - przez maksymalnie 13 cykli (13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni) lub w obu ww. przypadkach do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub podjęcia przez lekarza decyzji o zaprzestaniu podawania;
- 5) stosowanie pembrolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji obejmuje okres ok. 1 roku (do zakończenia 18. podań w przypadku dawkowania co 3 tygodnie albo do zakończenia 9. podań w przypadku dawkowania co 6 tygodni) lub do stwierdzenia nawrotu choroby, pojawienia się nowego nowotworu złośliwego lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację;
- 6) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych – zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);
- 7) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); nie dotyczy atezolizumabu albo pembrolizumabu stosowanego w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego, niwolumabu stosowanego przedoperacyjnie oraz pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym wczesnego raka płuca;

- 8) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):
- a) przed leczeniem – do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,
  - b) w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);
- 9) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:
- a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,
  - b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans – MR, pozytonowa tomografia emisyjna – PET);
- 10) w przypadku leczenia atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia);
- 11) w przypadku leczenia serplulimabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania serplulimabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).

### **2.3. Inhibitor PD-L1 (durwalumab, durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem)**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami oraz kryteriami wyłączenia z programu.

- 1) stosowanie durwalumabu w leczeniu konsolidującym (pkt 1.19) 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 ChPL;

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <p>2) stosowanie durwalumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (pkt. 1.15) oraz drobnokomórkowego raka płuca (pkt 1.20) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności;</p> <p>3) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) w leczeniu konsolidującym:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii,</li><li>– w czasie leczenia – co 3 miesiące,</li></ul> <p>b) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii,</li><li>– w czasie leczenia – co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);</li></ul> <p>c) w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– w czasie leczenia łącznie z chemioterapią – przed trzecim (3.) cyklem leczenia,</li><li>– w trakcie monoterapii – przed pierwszym (1.) cyklem i następnie co 3 cykle leczenia;</li></ul> <p>4) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:</p> <p>a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,</p> <p>5) w przypadku leczenia durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania durwalumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).</p> |  |  |
|--|--|--|

### 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST
  - a) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech – nowych zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF w skojarzeniu z MEK, przeciwciałem przeciwko EGFR-MET oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia),
  - b) oligoprogresja – w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF w skojarzeniu z MEK, przeciwciałem przeciwko EGFR-MET oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia),
  - c) powyższa sytuacja (oligoprogresja) nie dotyczy chorych leczonych konsolidująco durwalumabem po radiochemioterapii, chorych leczonych na drobnokomórkowego raka płuca z udziałem atezolizumabu albo durwalumabu oraz nie dotyczy chorych w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego przed resekcją z zastosowaniem niwolumabu, jak również nie dotyczy chorych w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego z zastosowaniem atezolizumabu albo pembrolizumabem oraz chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym alektynibem oraz nie dotyczy chorych w leczeniu okołoperacyjnym wczesnego raka płuca pembrolizumabem;

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym;</li><li>3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według oceny lekarza prowadzącego;</li><li>4) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</li><li>5) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</li><li>6) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;</li><li>7) przerwanie stosowania inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS, przeciwciała przeciw EGFR-MET dłuższe niż 8 tygodni albo inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych dłuższe niż 12 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</li><li>8) pogorszenie jakości życia chorego o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</li><li>9) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego);</li><li>10) upływanie 12 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania durwalumabu do leczenia konsolidującego albo atezolizumabu po całkowitej resekcji;</li><li>11) upływanie 24 miesięcznego okresu leczenia – dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym.</li></ol> |  |  |
|--|--|--|