

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) <i>awelumab</i>; 2) <i>niwolumab</i>; 3) <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>gemcytabiną</i> i <i>cisplatyną</i> w leczeniu pierwszej linii; 4) <i>pembrolizumab</i>; 5) <i>enfortumab wedotyny</i>; 6) <i>erdafitynib</i>; 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 $\geq 1\%$ 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	1. Dawkowanie 1) Dawka <i>awelumabu</i>: 800 mg co 2 tygodnie; 2) Dawka <i>niwolumabu</i> w leczeniu uzupełniającym: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie; 3) Dawka <i>niwolumabu</i> z skojarzeniu z <i>cisplatyną</i> i <i>gemcytabiną</i>: 360 mg co 3 tygodnie, przez 6 cykli a następnie 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie; 4) Dawka <i>pembrolizumabu</i>: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni; 5) Dawka <i>enfortumabu wedotyny</i>: 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 <i>erdafitynibu</i>: 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	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 <i>niwolumabem</i> w leczeniu uzupełniającym; 3) ocena, za pomocą zwalidowanego testu obecności podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> – dotyczy terapii <i>erdafitynibem</i>; 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 <i>awelumabem</i>, <i>niwolumabem</i> oraz <i>pembrolizumabem</i>; 10) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy – dotyczy terapii <i>awelumabem</i>; 11) oznaczenie stężenia glukozy; 12) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg);

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 vedotyn 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). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji	aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualnymi ChPL poszczególnych leków.	13) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy – dotyczy terapii <i>erdafitynibem</i>; 14) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia) – dotyczy terapii <i>pembrolizumabem</i>; 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 <i>erdafitynibem</i>. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST 1.1. 2. Monitorowanie leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny;
--	---	---

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 przeciwwskazanie 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;		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: 10) co 2 tygodnie w przypadku morfologii krwi z rozmazem (po okresie 3 miesięcy leczenia co 8 tygodni); 11) co 8 tygodni w przypadku pozostałych badań (lub częściej w zależności od wskazań klinicznych); 12) w przypadku stosowania niwolumabu - badania wykonuje się przed każdym podaniem niwolumabu, nie rzadziej niż co 4 tygodnie; 13) między dniem 14 a 21 w przypadku stężenia fosforanów, a następnie co miesiąc – dotyczy terapii <i>erdafitynibem</i>; 14) co miesiąc w przypadku badania okulistycznego (po okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia co 3 miesiące lub częściej w razie wskazań klinicznych) – dotyczy terapii <i>erdafitynibem</i>. 3. 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.
--	--	--

11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. 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 <i>cisplatyny</i> z <i>gemcytabiną</i> lub <i>karboplatyny</i> z <i>gemcytabiną</i>); 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 <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone). 1.2.2. Niwolumabem 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka urotelialnego (lub o mieszanej histopatologii z dominacją komponenty urotelialnej) naciekającego błonę mięśniową, bez obecności		Badania wykonuje się: 4) co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta; 5) 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. 3.1. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>awelumabu</i>, <i>niwolumabu</i>, <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>erdaftynibu</i>: 1) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 2) przeżycie bez progresji choroby (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – dotyczy terapii <i>awelumabem</i>, <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z <i>cisplatyną</i> i <i>gemcytabiną</i>, <i>pembrolizumabem</i> oraz <i>erdaftynibem</i>; 3) przeżycie wolne od choroby (DFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszego nawrotu lub zgonu – dotyczy terapii <i>niwolumabem</i> w leczeniu uzupełniającym; 4) zdarzenia niepożądane. 3.2. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla <i>enfortumabu</i> <i>wedotyny</i>: 1) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek
--	--	---

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 <i>prednizonu</i> 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 <i>cisplatynie</i>; 7) potwierdzenie badaniem histopatologicznym wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu; a) stopień zaawansowania pT3-pT4a lub pN+ w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie, b) 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 $\geq 1\%$. 1.2.3. Niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii		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 jakiegokolwiek 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 jakiegokolwiek 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 <i>enfortumabem wedotyny</i> wykonuje się w 8 tygodniu leczenia (po dwóch pierwszych 28-dniowych cyklach leczenia). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
---	--	--

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 <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 1.2.4. 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. 1.2.5. Enfortumabem wedotyny 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze	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).
---	--

radykałnym 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). 1.2.6. Erdafitynibem 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykałnym lub w stadium uogólnienia; 2) obecność podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i>; 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. 2. 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 <i>niwolumabem</i> 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 <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z <i>cisplatyną</i> i <i>gemcytabiną</i> w pierwszej linii leczenia 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. 3. 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 <i>awelumabem</i>, <i>pembrolizumabem</i>, <i>enfortumabem</i> <i>wedotyny</i>, <i>erdafitynibem</i> lub <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z <i>cisplatyną</i> i <i>gemcytabiną</i>; 2) nawrót choroby- dotyczy terapii <i>niwolumabem</i> 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		
---	--	--

<i>erdafitynibu</i>) 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.		
--	--	--