

**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   |
| <p>W programie lekowym finansuje się leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>awelumab</i>;</li> <li>2) <i>niwolumab</i>;</li> <li>3) <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>gemcytabiną</i> i <i>cisplatyną</i> w leczeniu pierwszej linii;</li> <li>4) <i>pembrolizumab</i>;</li> <li>5) <i>enfortumab wedotyny</i>;</li> <li>6) <i>erdafitynib</i>;</li> </ol> <p><b>Awelumab</b> 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.</p> <p><b>Niwolumab</b> stosowany jest w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza <math>\geq 1\%</math> i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0.</p> <p><b>Niwolumab w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną</b> stosowany jest w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego w stadium</p> | <p><b>1. Dawkowanie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Dawka <i>awelumabu</i>: 800 mg co 2 tygodnie;</li> <li>2) Dawka <i>niwolumabu</i> w leczeniu uzupełniającym: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie;</li> <li>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;</li> <li>4) Dawka <i>pembrolizumabu</i>: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni;</li> <li>5) Dawka <i>enfortumabu wedotyny</i>: 1,25 mg/kg mc. (maksymalnie do 125 mg u pacjentów o masie ciała <math>\geq 100</math> kg). Lek należy podawać we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu.;</li> <li>6) Dawka <i>erdafitynibu</i>: zalecana dawka początkowa to 8 mg na dobę, którą należy modyfikować na podstawie wyników badań, zgodnie z zapisami ChPL.</li> </ol> <p>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z</p> | <p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia raka urotelialnego;</li> <li>2) ocena, za pomocą zwalidowanego testu, poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej – dotyczy terapii <i>niwolumabem</i> w leczeniu uzupełniającym;</li> <li>3) ocena, za pomocą zwalidowanego testu obecności podatnych zmian genetycznych <i>FGFR3</i> – dotyczy terapii <i>erdafitynibem</i>;</li> <li>4) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>5) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</li> <li>6) oznaczenie stężenia kreatyniny;</li> <li>7) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej;</li> <li>9) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) i tetrajodotyroniny (fT4) – dotyczy terapii <i>awelumabem</i>, <i>niwolumabem</i> oraz <i>pembrolizumabem</i>;</li> <li>10) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy – dotyczy terapii <i>awelumabem</i>;</li> <li>11) oznaczenie stężenia glukozy;</li> <li>12) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg);</li> </ol> |

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p>miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia.</p> <p><b>Pembrolizumab</b> 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.</p> <p><b>Enfortumab wedotyny</b> 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).</p> <p><b>Erdafitynib</b> 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).</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy).</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> | <p>aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualnymi ChPL poszczególnych leków.</p> | <p>13) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy – dotyczy terapii <i>erdafitynibem</i>;</p> <p>14) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia) – dotyczy terapii <i>pembrolizumabem</i>;</p> <p>15) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</p> <p>16) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>17) TK lub MRI klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy;</p> <p>18) RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;</p> <p>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);</p> <p>20) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych;</p> <p>21) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>22) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>23) pełne badanie okulistyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) – dotyczy terapii <i>erdafitynibem</i>.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST 1.1.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>3) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> |
|---|---|---|

- 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 *erdafitynibem*;
- 14) co miesiąc w przypadku badania okulistycznego (po okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia co 3 miesiące lub częściej w razie wskazań klinicznych) – dotyczy terapii *erdafitynibem*.

### 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.

1) 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 *cisplatyny* z *gemcytabiną* lub *karboplatyny* z *gemcytabiną*);
- 3) zachowanie okresu bez leczenia wynoszącego od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania chemioterapii paliatywnej;
- 4) nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby;
- 5) nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii;
- 6) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena;
- 7) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg *prednizonu* na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone).

### 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 *awelumabu*, *niwolumabu*, *pembrolizumabu* oraz *erdafitynibu*:

- 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 *awelumabem*, *niwolumabem* w skojarzeniu z *cisplatyną* i *gemcytabiną*, *pembrolizumabem* oraz *erdafitynibem*;
- 3) przeżycie wolne od choroby (DFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszego nawrotu lub zgonu – dotyczy terapii *niwolumabem* w leczeniu uzupełniającym;
- 4) zdarzenia niepożądane.

### 3.2. Wskaźniki efektywności terapii mierzone dla *enfortumabu* *wedotyny*:

- 1) śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p>przerzutów odległych;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) przeprowadzenie radykalnej cystektomii z cechą R0 w okresie do 120 dni przed włączeniem do leczenia (dotyczy jedynie raka urotelialnego pęcherza moczowego i moczowodu);</li> <li>3) niestosowanie adjuwantowej terapii systemowej lub radioterapii po radykalnej chirurgicznej resekcji raka urotelialnego;</li> <li>4) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, bielactwa i zespołu Sjögrena;</li> <li>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);</li> <li>6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe z wykorzystaniem chemioterapii opartej na <i>cisplatynie</i>;</li> <li>7) potwierdzenie badaniem histopatologicznym wysokiego ryzyka nawrotu nowotworu;       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stopień zaawansowania pT3-pT4a lub pN+ w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie,</li> <li>b) stopień zaawansowania ypT2-ypT4a lub ypN+ w przypadku pacjentów po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii opartej na platynie;</li> </ol> </li> <li>8) potwierdzenie poziomu ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych <math>\geq 1\%</math>.</li> </ol> <p><b>1.2.3. Niwolumabem w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii</b></p> |  | <p>przyczyny – przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 12,9 miesiąca;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>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%;</li> <li>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;</li> <li>5) wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowany jako uzyskanie przez pacjenta kontroli choroby ocenianej po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i rozumianej jako:       <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR) mierzonych według aktualnych kryteriów RECIST lub</li> <li>- stabilizacja choroby (SD)</li> </ul> </li> </ol> <p>-oczekiwany wynik: 71,9%.</p> <p>Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie <i>enfortumabem wedotyną</i> wykonuje się w 8 tygodniu leczenia (po dwóch pierwszych 28-dniowych cyklach leczenia).</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</li> </ol> |
|---|--|---|

- 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 korynkosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg *prednizonu* na dobę lub równoważnej innego leku korynkosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (korynkosteroidy 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).

radykalnym lub w stadium uogólnienia;

- 2) progresja radiologiczna choroby u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą o pochodną platyny oraz leczenie inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

#### **1.2.6. Erdafitynibem**

- 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia;
- 2) obecność podatnych zmian genetycznych *FGFR3*;
- 3) progresja radiologiczna choroby podczas lub po terapii z inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

W celu kontynuacji terapii, do programu lekowego mogą zostać włączeni pacjenci leczeni w ramach innego sposobu finansowania, poza badaniami klinicznymi, do momentu objęcia refundacją leku w programie lekowym, pod warunkiem, iż w momencie rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji uwzględnione w punkcie 1 oraz nie spełniali kryteriów uwzględnionych w punkcie 3.

#### **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 *niwolumabem* leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy, możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić 8 tygodni.

W przypadku terapii *niwolumabem* w skojarzeniu z *cisplatyną* i *gemcytabiną* w pierwszej linii 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 *awelumabem*, *pembrolizumabem*, *enfortumabem wedotyny*, *erdafitynibem* lub *niwolumabem* w skojarzeniu z *cisplatyną* i *gemcytabiną*;
- 2) nawrót choroby- dotyczy terapii *niwolumabem* w leczeniu uzupełniającym;
- 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 4) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według skali ECOG (dla

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p><i>erdafitynibu</i>) lub do stopnia 2-4 według skali ECOG (dla pozostałych leków w programie);</p> <p>5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</p> <p>6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>8) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>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.</p> |  |  |
|--|--|--|