

LECZENIE CHORYCH NA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (ICD-10: C22.0) LUB RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (ICD-10: C22.0)		
<p>W programie finansuje się dwie linie leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>atezolizumab</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>; 2) <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>; 3) <i>kabozantynib</i>. <p>Leczenie raka wątrobowokomórkowego obejmuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) leczenie <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> albo <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> dorosłych pacjentów, u których niestosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego (1 linia leczenia). 2) leczenie <i>kabozantynibem</i> dorosłych pacjentów, po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub podwójną immunoterapią (<i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>) lub po jego nietolerancji, pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii (2 linia leczenia). 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem</p> <p>Dawka <i>atezolizumabu</i>: 1 200 mg.</p> <p>Dawka <i>bewacyzumabu</i>: 15 mg/kg mc. podawanego dożylnie.</p> <p>Leki stosowane są pierwszego dnia cyklu trwającego 3 tygodnie.</p> <p>W przypadku, kiedy podawanie jednego z leków musi zostać zakończone z powodu objawów niepożądanych, można kontynuować leczenie drugim z leków w monoterapii.</p> <p>1.2. niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem</p> <p><i>Niwolumab</i> w dawce 1 mg/kg mc. oraz <i>ipilimumab</i> w dawce 3 mg/kg mc., podawane dożylnie, co 3 tygodnie dla czterech pierwszych dawek.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie raka wątrobowokomórkowego histologiczne lub cytologiczne lub radiologiczne przy pomocy kontrastowej wielofazowej dynamicznej CT lub MRI (u pacjentów z marskością wątroby); 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) badanie ogólne moczu; 4) oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny, wapnia, fosfatazy alkalicznej, białka, glukozy, albumin, AFP w surowicy; 5) oznaczenie antygenu HBS oraz przeciwciał anti-HBc total. W przypadku obu pozytywnych wyników konieczna jest konsultacja u lekarza posiadającego dostęp do programu leczenia przeciwwirusowego - dotyczy terapii <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>; 6) oznaczenie fT4 i TSH - dotyczy terapii <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>;

<p>W ramach niniejszego programu lekowego istnieje możliwość jednorazowego zastosowania immunoterapii u danego pacjenta z wykorzystaniem <i>atezolizumabu</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> albo <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak wątrobowokomórkowy. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i ze zmianami o średnicy ≥ 1 cm możliwe jest odstępianie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem uzyskania typowego obrazu dla HCC w wielofazowej tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym z kontrastem (MRI), ze wzmocnieniem w fazie tętniczej (zmiana hiperdensyjna) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żylniej wrotnej lub opóźnionej (zmiana hipodensyjna); 3) brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub terapii lokoregionalnych lub ich nieskuteczność; 4) stan sprawności 0-1 według ECOG; 5) czynnościowy stan wątroby w kategorii A na podstawie oceny według klasyfikacji Child-Pugh; 6) obecność przynajmniej jednej zmiany możliwej do oceny, zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz wytyczne 	<p>Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się <i>niwolumab</i> w monoterapii podawany dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie (dawka stała) albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie (dawka stała). W fazie monoterapii pierwszą dawkę niwolumabu należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.</p> <p>1.3. kabozantynib</p> <p>Dobowa dawka <i>kabozantynibu</i>: 60 mg (codziennie).</p> <p>Każdy cykl obejmuje 28 dni leczenia.</p> <p>2. Modyfikacja dawkowania</p> <p>Sposób podawania leku prowadzony zgodnie z aktualnymi ChPL.</p> <p>W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 8 tygodni w przypadku leczenia kabozantynibem; b) 6 tygodni w przypadku leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem; <p>Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia, w okresie 6 tygodni dla atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem lub</p>	<ol style="list-style-type: none"> 7) gastroskopia (u pacjentów z marskością wątroby) - ocena pod kątem występowania żylaków przełyku, jeżeli badanie nie było wykonane w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w programie lekowym – dotyczy terapii <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>; 8) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego; 9) tomografia komputerowa klatki piersiowej oraz tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej i miednicy; 10) EKG; 11) pomiar ciśnienia tętniczego; 12) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 13) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>2.1. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 3 tygodnie lub w chwili rozpoczęcia kolejnego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie AspAT, AlAT, bilirubiny całkowitej, c) oznaczenie glukozy, d) pomiar ciśnienia tętniczego, e) inne badania- w razie wskazań klinicznych; 2) nie rzadziej niż co 9 tygodni lub przed rozpoczęciem czwartego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane; w przypadku uzyskania w 2 kolejnych ocenach co
--	---	---

<p>Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego;</p> <p>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>9) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków;</p> <p>10) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;</p> <p>11) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 3.</p> <p>W przypadku leczenia <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> leczenie trwa maksymalnie 24 miesiące.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;</p> <p>2) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p>	<p>niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i 8 tygodni dla kabozantynibu, pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualną ChPL poszczególnych leków.</p>	<p>najmniej stabilizacji choroby dopuszcza się wykonywanie badań co 12 tygodni:</p> <p>a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy,</p> <p>b) oznaczenie fT4 i TSH,</p> <p>c) inne badania – w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Dopuszcza się możliwość opóźnienia badania do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu.</p> <p>2.2. niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem</p> <p>1) nie rzadziej niż co 9 tygodni, a w przypadku uzyskania w 2 kolejnych ocenach co najmniej stabilizacji choroby dopuszcza się wykonywanie badań nie rzadziej niż co 12 tygodni:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem,</p> <p>b) oznaczenie AspAT, AlAT, bilirubiny całkowitej,</p> <p>c) oznaczenie poziomu AFP w surowicy,</p> <p>d) oznaczenie glukozy,</p> <p>e) pomiar ciśnienia tętniczego,</p> <p>f) oznaczenie stężenia albuminy,</p> <p>g) oznaczenie fT4 i TSH,</p> <p>h) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,</p> <p>i) inne badania – w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Dopuszcza się możliwość opóźnienia badania do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu.</p> <p>2.3. kabozantynib</p> <p>1) co 4 tygodnie lub w chwili rozpoczęcia kolejnego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane:</p>
--	---	---

- 3) długotrwałe pogorszenie sprawności ogólnej do stopnia 2-4 według kryteriów ECOG;
- 4) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 7) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 8) 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.

- a) morfologia krwi z rozmazem,
 - b) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny w surowicy,
 - c) oznaczenie fosfatazy alkalicznej,
 - d) pomiar ciśnienia tętniczego,
 - e) inne badania - w razie wskazań klinicznych;
- 2) nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane):
- a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy,
 - b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,
 - c) EKG,
 - d) inne badania – w razie wskazań klinicznych;
- 3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych:
- a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy,
 - b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,
 - c) EKG.

Dopuszcza się możliwość opóźnienia badania do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia

W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa lub rezonans odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych.

Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas

kwalfikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:

- całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie,
- stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD),
- czas całkowitego przeżycia (OS) i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS).

3.1. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem

Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 9 tygodni lub przed rozpoczęciem co czwartego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane, a w przypadku uzyskania w 2 kolejnych ocenach co najmniej stabilizacji choroby dopuszcza się wykonywanie badań co 12 tygodni. Dopuszcza się możliwość opóźnienia badania do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu.

3.2. niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 9 tygodni, a w przypadku uzyskania w 2 kolejnych ocenach co najmniej stabilizacji choroby dopuszcza się wykonywanie badań nie rzadziej niż co 12 tygodni. Dopuszcza się możliwość opóźnienia badania do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu.

3.3. kabozantynib

		<p>Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 12 tygodni lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane. Dopuszcza się możliwość opóźnienia badania do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta 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 przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
<p>LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓLCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)</p>		
<p>W programie finansuje się leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>durwalumab</i>, 2) <i>pemigatynib</i>. <p>Leczenie zaawansowanego raka dróg żółciowych obejmuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) leczenie <i>durwalumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą <i>gemcytabinę</i> i <i>cisplatynę</i> dorosłych pacjentów 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1. durwalumab</p> <p>Zalecana dawka początkowa <i>durwalumabu</i> wynosi 1 500 mg podawana w 1. dniu cyklu w skojarzeniu z <i>gemcytabiną</i> w dawce 1 000 mg/m² powierzchni ciała (p.c.) i <i>cisplatyną</i> w dawce 25 mg/ m² p.c. podawanymi w 1. i 8. dniu cyklu.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie gruczolakoraka dróg żółciowych; 2) potwierdzona zwalidowanym badaniem genetycznym fuzja lub rearanżacja receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2) – dotyczy terapii <i>pemigatynibem</i>; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) badanie ogólne moczu;

<p>z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych.</p> <p>Do leczenia <i>durwalumabem</i> kwalifikowani są pacjenci niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Do leczenia <i>durwalumabem</i> kwalifikowani są również pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej).</p> <p>2) Leczenie <i>pemigatynibem</i> w monoterapii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, ze stwierdzoną fuzją lub rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej linii leczenia systemowego.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych; 3) dodatni status fuzji lub rearanżacji FGFR 2 potwierdzony przy użyciu zwalidowanego badania diagnostycznego – dotyczy terapii <i>pemigatynibem</i>; 4) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 	<p>Cykle leczenia podawane są co 21 dni (3 tygodnie).</p> <p>Należy podać 8, tj. maksymalną liczbę 21-dniowych cykli chemioterapii <i>cisplatyną</i> i <i>gemcytabiną</i>. Wcześniejsze zakończenie chemioterapii może mieć miejsce po wystąpieniu nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Zalecana dawka <i>durwalumabu</i> stosowanego w monoterapii po zakończeniu podawania chemioterapii wynosi 1 500 mg co 4 tygodnie.</p> <p>1.2. pemigatynib</p> <p>Zalecana dawka <i>pemigatynibu</i> wynosi 13,5 mg raz na dobę przez 14 dni, po których następuje 7 dni bez stosowania leku.</p> <p>2. Modyfikacja dawkowania</p> <p>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie dawki zgodnie z aktualną ChPL odpowiedniego leku.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 5) oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) oznaczenie stężenia fT4 i TSH – dotyczy terapii <i>durwalumabem</i>; 10) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, jamy brzusznej (RTG klatki piersiowej tylko wtedy, gdy możliwe jest monitorowanie w taki sposób zmian w płucach zgodnie z RECIST), inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych; 11) elektrokardiografia (EKG); 12) konsultacja okulistyczna – dotyczy terapii <i>pemigatynibem</i>; 13) oznaczenie poziomu fosforanów – dotyczy terapii <i>pemigatynibem</i>; 14) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 15) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <p>2.1. <i>durwalumab</i> w skojarzeniu z <i>gemcytabiną</i> i <i>cisplatyną</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przed każdym podaniem <i>gemcytabiny</i> i <i>cisplatyny</i>: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy; c) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy; d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
---	--	---

- 7) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
- 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
- 9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;
- 10) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne kwalifikowanie chorych po wcześniejszym radykalnym wycięciu przerzutów lub przeprowadzeniu radioterapii stereotaktycznej z nieobecnością zmian w badaniach obrazowych i stanem bezobjawowym);
- 11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
- 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
- 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni *durwalumabem* lub *pemigatynibem* w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

2. Określenie czasu leczenia w programie

2) co 12 tygodni:

- f) oznaczenie stężenia fT4 i TSH;
- g) elektrokardiografia (EKG);

3) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Ponadto, badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych.

2.2. *durwalumab* w monoterapii badania od a) do g) wykonuje się nie rzadziej niż co 12 tygodni oraz inne badania w razie wskazań klinicznych.

Ponadto, badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych.

2.3. *pemigatynib*

1) nie rzadziej niż co 6 tygodni:

- a) morfologia krwi z rozmazem;
- b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy;
- c) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy;
- d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- f) oznaczenie poziomu fosforanów;

2) konsultacja okulistyczna – co 8 tygodni przez pierwszych 6 miesięcy, a następnie nie rzadziej niż co 12 tygodni;

3) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Ponadto, badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia

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

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;
- 2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 6) pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;
- 7) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 8) 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.

W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa lub rezonans odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych.

Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie

Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 3 miesiące.

Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:

- całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie,
- stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD),
- czas całkowitego przeżycia (OS) i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS).

4. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta 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 przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

		3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia).
--	--	---