

LECZENIE CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB RAKA OTRZEWNEJ (ICD-10: C56, C57, C48)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się tylko jedną linię leczenia podtrzymującego inhibitorem PARP niskozróznicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) olaparyb; 2) niraparyb; 3) rukaparyb; <p>oraz jedną linię leczenia (od II do IV linii) opornego na platynę, surowiczego, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej substancją:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) mirwetuksymab sorawtanzyna. <p>W leczeniu nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stosuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w monoterapii: <ol style="list-style-type: none"> a) olaparyb u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2, albo b) niraparyb lub rukaparyb u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRD); 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1. olaparyb w monoterapii: maksymalna całkowita dawka dobową: 600 mg.</p> <p>1.2. niraparyb w monoterapii: maksymalna całkowita dawka dobową: 300 mg.</p> <p>1.3. rukaparyb w monoterapii: maksymalna całkowita dawka dobową: 1200 mg.</p> <p>Leczenie inhibitorami PARP należy rozpocząć najpóźniej do 12 tygodni od zakończenia leczenia chemioterapią.</p> <p>1.4. olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem: bewacyzumab - 15 mg/kg masy ciała dożylnie, rytm: co 3 tygodnie, do 22 cykli łącznie. Leczenie należy rozpocząć nie później niż podczas trzech ostatnich cykli chemioterapii. olaparyb - maksymalna całkowita dawka dobową: 600 mg. Leczenie należy rozpocząć nie wcześniej niż 3 tygodnie i nie później niż 12 tygodni po</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w celu potwierdzenia uzyskania obiektywnej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) na leczenie schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny należy wykonać badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie stężenia CA125; 8) badanie TK lub MR jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych w

<p>2) w skojarzeniu:</p> <p>a) olaparyb z bewacyzumabem u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD);</p> <p>W leczeniu nawrotowego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stosuje się:</p> <p>1) w monoterapii:</p> <p>a) olaparyb u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 lub z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2, po wcześniejszym zastosowaniu przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny).</p> <p>W leczeniu opornego na platynę, surowiczego, o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stosuje się:</p> <p>1) w monoterapii:</p> <p>a) mirwetuksymab sorawtanzyna u pacjentek z dodatnim receptorem folianowym alfa (FRα), które otrzymały przynajmniej jedną, ale nie więcej niż trzy linie wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego (w tym co najmniej jedna linia chemioterapii z udziałem pochodnych platyny).</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia inhibitorem PARP i jednorazowa możliwość leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyny.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p>	<p>zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem.</p> <p>1.5. mirwetuksymab sorawtanzyna w monoterapii:</p> <p>zalecana dawka wynosi 6 mg/kg skorygowanej należnej masy ciała (ang. adjusted ideal body weight, AIBW), podawana raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) w postaci infuzji dożylniej.</p> <p>Wzór:</p> $IBW \text{ kobiety [kg]} = 0,9 * \text{wzrost [cm]} - 92$ $AIBW = \text{należna masa ciała (IBW [kg])} + 0,4 * (\text{rzeczywista masa ciała [kg]} - IBW)$ <p>2. Modyfikacja dawkowania leków</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>przypadku zastosowania mirwetuksymabu sorawtanzyny;</p> <p>9) EKG w przypadku leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną;</p> <p>10) konsultacja okulistyczna w przypadku leczenia mirwetuksymabem sorawtanzyną;</p> <p>11) jeżeli zachodzi konieczność wykluczenia ciąży wykonuje się próbę ciążową;</p> <p>12) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenia stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6) konsultacja okulistyczna w przypadku stosowania mirwetuksymabu sorawtanzyny i stwierdzenia nowych działań niepożądanych ze strony narządu wzroku lub w stopniu większym lub równym G2 zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>7) inne badanie w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się w przypadku leczenia:</p>
--	---	--

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- 4) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
- 5) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 6) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
- 7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji

1.2.1. nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej

- 1) histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:
 - a) w przypadku leczenia olaparybem albo niraparybem albo rukaparybem w monoterapii stopień zaawansowania choroby (FIGO) - spełnienie jednego z poniższych kryteriów:
 - FIGO III u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach *BRCA1/2* bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcji (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu),
 lub
 - FIGO III u chorych po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym (w przypadku niraparybu albo rukaparybu),

- a) olaparybem albo niraparybem albo rukaparybem co 1 miesiąc,
- b) mirwetuksymabem sorawtanzyną co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem leku) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące.

W przypadku niraparybu w pierwszym miesiącu leczenia zaleca się kontrolę morfologii krwi raz na tydzień i w razie konieczności modyfikację dawkowania.

3. Monitorowanie skuteczności

- 1) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych wykonuje się w przypadku leczenia:
 - a) olaparybem albo niraparybem albo rukaparybem nie rzadziej niż co 6 miesięcy,
 - b) mirwetuksymabem sorawtanzyną nie rzadziej niż co 3 miesiące, przy czym pierwsze badanie monitorujące wykonuje się najpóźniej w 9 tygodniu leczenia.
- 2) oznaczenie stężenia CA125 co 1 miesiąc lub w przypadku podejrzenia progresji choroby nowotworowej przy wzroście stężenia CA125 - przekraczającym 2-krotną wartość nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy stwierdzonym w dwóch

lub

- FIGO III lub IV po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach *BRCA 1/2* (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu) albo bez mutacji (w przypadku niraparybu albo rukaparybu),

lub

- FIGO IV (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu);

albo

b) w przypadku leczenia olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej bez względu na chorobę resztkową lub zabieg cytoredukcji;

- 2) zidentyfikowana patogenna lub prawdopodobnie patogenna mutacja w genach *BRCA1/2* (dziedziczna lub somatyczna) w przypadku leczenia olaparybem w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem lub zidentyfikowane zaburzenia rekombinacji homologicznej (z ang. homologous recombination deficiency, HRD) w przypadku leczenia olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem;
- 3) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG;
- 4) całkowita lub częściowa wg aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny;

1.2.2. nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej

- 1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;
- 2) platynowrażliwy nawrotowy rak jajnika (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny);

kolejnych oznaczeniach, dokonanych w odstępie, co najmniej 1 tygodnia. Natomiast w przypadku braku objawów progresji w badaniu obrazowym (TK/RMI) kolejne badanie obrazowe wykonuje się nie wcześniej niż za 3 miesiące, chyba że wcześniej wystąpią objawy kliniczne progresji choroby nowotworowej.

- 3) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.

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 (NFZ);
- 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności

- 3) wcześniejsze zastosowanie przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;
- 4) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;
- 5) całkowita lub częściowa wg aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny;

1.2.3. opornego na platynę raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej

- 1) histologiczne rozpoznanie surowiczego niskozróżnicowanego o wysokim stopniu złośliwości nabłonkowego rak jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;
- 2) platynoporność zdefiniowana jako nawrót choroby w okresie ≤ 6 miesięcy od daty podania ostatniej dawki platyny z wyjątkiem pacjentów, u których progresja po podaniu pierwszej linii chemioterapii opartej o związki platyny wystąpiła w czasie ≤ 3 miesięcy;
- 3) wcześniejsze zastosowanie co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 linii leczenia systemowego (w tym co najmniej jedna linia chemioterapii z udziałem pochodnych platyny);
- 4) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją FR α zdefiniowany jako $\geq 75\%$ żywych komórek nowotworowych przy umiarkowanym (2+) i (lub) silnym (3+) zabarwieniu błony w badaniu IHC potwierdzony z wykorzystaniem zwalidowanego testu;
- 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 6) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG;

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem

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;

- 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.

trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

2. Określenie czasu leczenia w programie

- 1) leczenie chorych olaparybem w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:
 - a) w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR wg aktualnych kryteriów RECIST) – 24 miesiące,
 - b) w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR wg aktualnych kryteriów RECIST) – pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat,
 - c) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST,
 - d) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności;
- 2) leczenie chorych niraparybem na nowo zdiagnozowanego rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:
 - a) 36 miesięcy,
 - b) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST,
 - c) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności;
- 3) leczenie chorych rukaparybem na nowo zdiagnozowanego rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:
 - a) 24 miesiące,
 - b) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST,
 - c) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

4) leczenie chorych olaparybem na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:

a) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST,

b) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności,

5) leczenie chorych mirwetuksymabem sorawtanzyną na opornego na platynę raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu

1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek (olaparyb albo niraparyb albo rukaparyb albo mirwetuksymab sorawtanzyna) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;

2) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;

3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;

4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności ogólnej:

a) w przypadku leczenia nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: do stopnia ≥ 2 według kryteriów ECOG;

b) w przypadku leczenia nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: do stopnia ≥ 3 według kryteriów ECOG;

c) w przypadku leczenia opornego na platynę raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: do stopnia ≥ 2 według kryteriów ECOG;

5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;

6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;

7) karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku;

8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.