Załącznik B.50.

**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** |
| W programie finansuje się tylko jedną linię leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej substancjami:* + - 1. olaparyb;
			2. niraparyb;

**W** **leczeniu nowo zdiagnozowanego** zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stosuje się:* + - 1. **w monoterapii:**
				1. olaparybu pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2,

albo * + - * 1. niraparyb 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);
			1. **w skojarzeniu:**
				1. **olaparyb z bewacyzumabem** u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD);

**W** **leczeniu** **nawrotowego** raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stosuje się:* + - 1. **w monoterapii:**
				1. olaparyb u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2, 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).
	1. **Kryteria kwalifikacji dla 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:
				1. **w przypadku leczenia olaparybem albo niraparybem 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),lubFIGO III u chorych po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym (w przypadku niraparybu),lubFIGO 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 bez mutacji (w przypadku niraparybu),lubFIGO IV (w przypadku olaparybu albo niraparybu);albo* + - * 1. **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 i/lub zabieg cytoredukcji;
			1. 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;
			2. stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG;
			3. całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny;
			4. wiek powyżej 18 roku życia;
			5. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
				1. stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl,
				2. liczba leukocytów większa lub równa 3,0 x 109/l,
				3. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1,5 x 109/l,
				4. liczba płytek krwi większa lub równa 100 x 109/l;
			6. wskaźniki czynności wątroby i nerek:
				1. stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
				2. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby),
				3. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
			7. brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
			8. wykluczenie ciąży.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni olaparybem albo olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem albo niraparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego. W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia inhibitorami PARP.* 1. **Kryteria kwalifikacji dla 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. obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie *BRCA1* lub w *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej);
			3. platynowrażliwy nawrotowy rak jajnika (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny);
			4. wcześniejsze zastosowanie przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;
			5. stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;
			6. całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny;
			7. wiek powyżej 18 roku życia;
			8. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
				1. stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl,
				2. liczba leukocytów większa lub równa 3,0 x 109/l,
				3. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1,5 x 109/l,
				4. liczba płytek krwi większa lub równa 100 x 109/l;
			9. wskaźniki czynności wątroby i nerek:
				1. stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
				2. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby),
				3. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
			10. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL;
			11. wykluczenie ciąży.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni olaparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego. W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia inhibitorami PARP.1. **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:
				1. w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR wg RECIST 1.1) – 24 miesiące,
				2. w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR wg RECIST 1.1.) – pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat,
				3. do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1,
				4. do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności;
			2. leczenie chorych niraparybem na nowo zdiagnozowanego rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:
				1. 36 miesięcy,
				2. do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1,
				3. do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności;
			3. leczenie chorych olaparybem na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:
				1. do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1,
				2. do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
2. **Kryteria wyłączenia z programu**
	* + 1. wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek (olaparyb albo niraparyb) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
			2. progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST 1.1);
			3. długotrwałe działania niepożądane w stopniu ≥ 3 według klasyfikacji NCI CTC;
			4. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;
			5. karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.
 | Dawkowanie i modyfikacja dawkowania zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego (ChPL) aktualnych na dzień wydania decyzji.1. **olaparyb w monoterapii:**

maksymalna całkowita dawka dobowa: 600 mg.1. **niraparyb** **w monoterapii:**

maksymalna całkowita dawka dobowa: 300 mg. Leczenie inhibitorami PARP należy rozpocząć najpóźniej do 12 tygodni od zakończenia leczenia chemioterapią. 1. **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 dobowa: 600 mg.Leczenie należy rozpocząć nie wcześniej niż 3 tygodnie i nie później niż 12 tygodni po zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem. | 1. **Badania przy kwalifikacji**
	* + 1. w celu potwierdzenia uzyskania obiektywnej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) na leczenia 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;
			4. oznaczenie stężenia bilirubiny;
			5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
			6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
			7. oznaczenie stężenia CA125;
			8. jeżeli zachodzi konieczność wykluczenia ciąży wykonuje się próbę ciążową;
			9. inne badania w razie wskazań klinicznych.
2. **Monitorowanie 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. inne badanie w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się co 1 miesiąc.W przypadku niraparybu w pierwszym miesiącu leczenia zaleca się kontrolę morfologii krwi raz na tydzień i w razie konieczności modyfikację dawkowania.1. **Monitorowanie skuteczności leczenia**
	* + 1. badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;
			2. oznaczenie stężenia CA125 co 1 miesiąc lub w przypadku podejrzenia progresji choroby nowotworowej;
			3. inne badania w razie wskazań klinicznych.

Badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonuje się:* + - * 1. w trakcie leczenia olaparybem albo niraparybem nie rzadziej niż co 6 miesięcy w zależności od wskazań klinicznych,
				2. 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 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.

Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.1. **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 rejestrze (SMPT) 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.
 |