Załącznik B.5.

**LECZENIE CHORYCH NA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (ICD-10: C22.0)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| W programie finansuje się dwie linie leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) substancjami:   * + - 1. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem,       2. kabozantynib.   W pierwszej linii leczenia dostępna jest jedna terapia:   * + - 1. leczenie atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem pacjentów, u których niestosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego.   W drugiej linii leczenia dostępna jest jedna terapia:   * + - 1. leczenie kabozantynibem (po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii).   **Leczenie raka wątrobowokomórkowego w programie obejmuje:**   * + - 1. **leczenie raka wątrobowokomórkowego inhibitorami kinaz tyrozynowych (kabozantynibem)**   **albo**   * + - 1. **immunoterapia w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym (atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem).**  1. **Kryteria kwalifikacji**    * + 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 odstąpienie 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 żylnej 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 przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego;        8. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;        9. brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków;        10. w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;        11. wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.   Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  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.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   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.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * + 1. progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;        2. pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;        3. wystąpienie toksyczności leczenia będącej zagrożeniem życia według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE;        4. wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnych kryteriów klasyfikacji CTC-AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2.);        5. długotrwałe pogorszenie sprawności ogólnej do stopnia 2-4 według kryteriów ECOG;        6. wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację 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. | Sposób podawania leku prowadzony zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL).  W przypadkach wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż:   * + - 1. 6 tygodni w przypadku leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem;       2. 8 tygodni w przypadku leczenia kabozantynibem.   Jeżeli istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w okresie 6 tygodni dla atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i 8 tygodni dla kabozantynibu pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.  Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualną ChPL poszczególnych leków.   1. **Leczenie raka wątrobowokomórkowego inhibitorami kinaz tyrozynowych (kabozantynibem)**   Dobowa dawka **kabozantynibu**: 60 mg (codziennie).  Każdy cykl obejmuje **28 dni** leczenia.   1. **Immunoterapia w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym (atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem)**   Dawka **atezolizumabu**: 1200 mg  Dawka **bewacyzumabu**: 15 mg/kg masy ciała podawanego dożylnie.  Leki stosowane są pierwszego dnia cyklu trwającego **3 tygodnie**.  Nie ma możliwości modyfikacji dawek.  W przypadku, kiedy podawanie jednego z leków musi zostać zakończone z powodu objawów niepożądanych, można kontynuować leczenie drugim z leków w monoterapii. | 1. **Badania przy kwalifikacji**     * + 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. oznaczanie antygenu HBS oraz przeciwciał anty-HBc total. W przypadku obu pozytywnych wyników konieczna jest konsultacja u lekarza posiadającego dostęp do programu leczenia przeciwwirusowego - dotyczy terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem;        6. oznaczenie fT4 i TSH - dotyczy terapii atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem;        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 atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem;        8. oznaczenie INR lub czasu protrombinowego;        9. tomografia komputerowa klatki piersiowej oraz tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans jamy brzusznej i miednicy;        10. EKG;        11. próba ciążowa (u kobiet w wieku rozrodczym);        12. pomiar ciśnienia tętniczego;        13. inne badania w razie wskazań klinicznych.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.   1. **Monitorowanie leczenia**    1. **Leczenia raka wątrobowokomórkowego inhibitorami kinaz tyrozynowych (kabozantynibem)**       * 1. co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane):            1. morfologia krwi z rozmazem,            2. oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny w surowicy,            3. oznaczenie fosfatazy alkalicznej,            4. pomiar ciśnienia tętniczego,            5. inne - w razie wskazań klinicznych;         2. nie rzadziej niż co 12 tygodni (lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane):            1. oznaczenie poziomu AFP w surowicy,            2. oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,            3. tomografia komputerowa jamy brzusznej,            4. tomografia komputerowa w innej lokalizacji – w zależności od umiejscowienia zmian przerzutowych,            5. EKG,            6. inne badania – w razie wskazań klinicznych;         3. zawsze w przypadku wskazań klinicznych:            1. oznaczenie poziomu AFP w surowicy,            2. oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,            3. tomografia komputerowa odpowiedniej lokalizacji lub inne badanie obrazowe,            4. EKG.    2. **Immunoterapia w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym (atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem).**       * 1. co 3 tygodnie lub w chwili rozpoczęcia kolejnego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane:            1. morfologia krwi z rozmazem,            2. oznaczenie AspAT, AlAT, bilirubiny całkowitej,            3. oznaczenie glukozy,            4. pomiar ciśnienia tętniczego,            5. inne badania- w razie wskazań klinicznych;         2. nie rzadziej niż co 9 tygodni lub przed rozpoczęciem co czwartego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane; w przypadku uzyskania w 2 kolejnych ocenach co najmniej stabilizacji choroby dopuszcza się wykonywanie badań co 12 tygodni:            1. oznaczenie poziomu AFP w surowicy,            2. badania obrazowe (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) odpowiednich obszarów umożliwiające ocenę odpowiedzi,            3. oznaczenie fT4 i TSH,            4. inne badania – w razie wskazań klinicznych. 2. **Monitorowanie programu**    * + 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;        2. uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych 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. |