Załącznik B.5.

**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)** | | |
| 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 lub jego prawnych opiekunów. | 1. **Dawkowanie**    1. **kabozantynib**   Dobowa dawka ***kabozantynibu***: 60 mg (codziennie).  Każdy cykl obejmuje **28 dni** leczenia.   * 1. **atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem**   Dawka ***atezolizumabu***: 1 200 mg.  Dawka ***bewacyzumabu***: 15 mg/kg masy ciała podawanego dożylnie.  Leki stosowane są pierwszego dnia cyklu trwającego **3 tygodnie**.  W przypadku, kiedy podawanie jednego z leków musi zostać zakończone z powodu objawów niepożądanych, można kontynuować leczenie drugim z leków w monoterapii.   1. **Modyfikacja dawkowania**   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. 8 tygodni w przypadku leczenia kabozantynibem, 2. 6 tygodni w przypadku leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem.   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. **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 bezpieczeństwa leczenia**    1. **kabozantynib**       * 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. EKG,            4. 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. EKG.    2. **atezolizumabe 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. oznaczenie fT4 i TSH,            3. inne badania – w razie wskazań klinicznych. 2. **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 kwalifikowania 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).   * 1. **kabozantynib**   Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 12 tygodni lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane.   * 1. **atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem**   Badania wykonuje sięnie 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.   1. **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. |
| **LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)** | | |
| W programie finansuje się leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych substancją:   1. *durwalumab.*   Leczenie **zaawansowanego raka dróg żółciowych** obejmuje:   1. leczenie ***durwalumabem*** w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą ***gemcytabinę*** i ***cisplatynę*** dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych.   Do leczenia *durwalumabem* kwalifikowani są pacjenci niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Do leczenia *durwalumabem* kwalifikowani są również pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej).   1. **Kryteria kwalifikacji**    * + 1. histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych;        2. stan sprawności 0-1 według skali ECOG;        3. wiek 18 lat i powyżej;        4. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;        5. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;        6. brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);        7. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;        8. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;        9. 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);        10. w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;        11. zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;        12. 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* 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.   1. **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. | 1. **Dawkowanie**   Zalecana dawka początkowa ***durwalumabu***wynosi**1 500 mg** podawana w 1. dniu cyklu w skojarzeniu z ***gemcytabiną*** w dawce **1 000 mg/m2** powierzchni ciała (p.c.) i ***cisplatyną*** w dawce **25 mg/ m2** p.c. podawanymi w 1. i 8. dniu cyklu.  Cykle leczenia podawane są co **21 dni (3 tygodnie)**.  Należy podać 8, tj. maksymalną liczbę 21-dniowych cykli chemioterapii *cisplatyną* i *gemcytabiną*. Wcześniejsze zakończenie chemioterapii może mieć miejsce po wystąpieniu nieakceptowalnej toksyczności.  Zalecana dawka ***durwalumabu*** stosowanego w monoterapii po zakończeniu podawania chemioterapii wynosi **1 500 mg co 4 tygodnie**.   1. **Modyfikacja dawkowania**   Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL).  Dopuszczalne jest zmniejszenie dawki zgodnie z aktualną ChPL odpowiedniego leku. | 1. **Badania przy kwalifikacji**     * + 1. histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie gruczolakoraka dróg żółciowych;        2. morfologia krwi z rozmazem;        3. badanie ogólne moczu;        4. oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy;        5. oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy;        6. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        7. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        8. oznaczenie stężenia fT4 i TSH;        9. 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;        10. elektrokardiografia (EKG);        11. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);        12. inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.   1. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**    1. *durwalumab* w skojarzeniu z *gemcytabiną* i *cisplatyną*       * 1. przed każdym podaniem *gemcytabiny* i *cisplatyny*: 2. morfologia krwi z rozmazem; 3. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy; 4. oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy; 5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;    * + 1. co 12 tygodni: 7. oznaczenie stężenia fT4 i TSH; 8. elektrokardiografia (EKG);    * + 1. inne badania w razie wskazań klinicznych.    1. *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.   1. **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 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).   1. **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). |