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 mgDawka **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.
 |