

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) <i>atezolizumab</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>, 2) <i>kabozantynib</i>. W pierwszej linii leczenia dostępna jest jedna terapia: 1) leczenie <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> pacjentów, u których niestosowano w przeszłości leczenia systemowego z powodu raka wątrobowokomórkowego. W drugiej linii leczenia dostępna jest jedna terapia: 1) leczenie <i>kabozantynibem</i> (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. Dawkowanie 1.1. kabozantynib Dobowa dawka <i>kabozantynibu</i>: 60 mg (codziennie). Każdy cykl obejmuje 28 dni leczenia. 1.2. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem Dawka <i>atezolizumabu</i>: 1 200 mg. Dawka <i>bewacyzumabu</i>: 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. 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 <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>; 6) oznaczenie fT4 i TSH - dotyczy terapii <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>; 7) gastroskopia (u pacjentów z marskością wątroby) - ocena pod kątem występowania żyłaków przełyku, jeżeli badanie nie było

1) leczenie raka wątrobowokomórkowego inhibitorami kinaz tyrozynowych (kabozantinibem) albo 2) 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 odstępnie 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 żylniej 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 przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne	2. 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: a) 8 tygodni w przypadku leczenia kabozantinibem, b) 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 kabozantinibu pomimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie. Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z aktualną ChPL poszczególnych leków.	wykonane w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w programie lekowym – dotyczy terapii <i>atezolizumabem</i> w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>; 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. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 2.1. kabozantinib 1) co 4 tygodnie (lub w chwili rozpoczynania kolejnego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane): a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny, AspAT, AlAT, bilirubiny w surowicy, c) oznaczenie fosfatazy alkalicznej, d) pomiar ciśnienia tętniczego, e) 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): a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego,
---	--	--

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. 2. 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. 3. 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;		c) EKG, d) inne badania – w razie wskazań klinicznych; 3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych: a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego, c) EKG. 2.2. atezolizumabe w skojarzeniu z bewacyzumabem 1) co 3 tygodnie lub w chwili rozpoczęcia kolejnego 21-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie AspAT, ALAT, bilirubiny całkowitej, c) oznaczenie glukozy, d) pomiar ciśnienia tętniczego, e) 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: a) oznaczenie poziomu AFP w surowicy, b) oznaczenie fT4 i TSH, c) inne badania – w razie wskazań klinicznych. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa lub
---	--	---

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 uniemożliwiająca 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.	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). 3.1. kabozantynib Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 12 tygodni lub przed zakończeniem co trzeciego 28-dniowego kursu, jeżeli leczenie było czasowo przerwane. 3.2. atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem Badania wykonuje się nie 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. 4. 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) <i>durwalumab</i>. Leczenie zaawansowanego raka dróg żółciowych obejmuje: 1) leczenie <i>durwalumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą <i>gemcytabinę</i> i <i>cisplatynę</i> dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych. Do leczenia <i>durwalumabem</i> kwalifikowani są pacjenci niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Do leczenia <i>durwalumabem</i> kwalifikowani są również pacjenci, u których	1. Dawkowanie Zalecana dawka początkowa <i>durwalumabu</i> wynosi 1 500 mg podawana w 1. dniu cyklu w skojarzeniu z <i>gemcytabiną</i> w dawce 1 000 mg/m² powierzchni ciała (p.c.) i <i>cisplatyną</i> 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 <i>cisplatyną</i> i <i>gemcytabiną</i>. Wcześniejsze zakończenie chemioterapii może mieć miejsce po wystąpieniu nieakceptowalnej toksyczności.	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

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 umożliwiającą 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);	Zalecana dawka <i>durwalumabu</i> stosowanego w monoterapii po zakończeniu podawania chemioterapii wynosi 1 500 mg co 4 tygodnie. 2. 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.	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. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 2.1. <i>durwalumab</i> w skojarzeniu z <i>gemcytabiną</i> i <i>cisplatyną</i> 1) przed każdym podaniem <i>gemcytabiny</i> i <i>cisplatyny</i>: a) morfologia krwi z rozmazem; b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy; c) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy; d) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; e) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 2) co 12 tygodni: f) oznaczenie stężenia fT4 i TSH; g) elektrokardiografia (EKG); 3) inne badania w razie wskazań klinicznych. 2.2. <i>durwalumab</i> 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.
---	---	---

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 <i>durwalumabem</i> w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. 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. 3. 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;		3. 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). 4. 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
---	--	--

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.		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).
--	--	---