

LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10 C18 – C20)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>I. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej cetuksymab</p> <p>1. Kryteria kwalifikowania</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej; 5) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E; 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; 7) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 8) wiek powyżej 18. roku życia; 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$, b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, c) stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$; 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), 	<p>Cetuksymab stosowany wg schematu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 400 mg/m^2 powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m^2 powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (kolejne dawki). W tym przypadku cetuksymab stosowany jest w odstępach 7-dniowych, lub 2. 500 mg/m^2 powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny wówczas cetuksymab stosowany jest w odstępach 14-dniowych. <p>O wyborze schematu dawkowania decyduje lekarz prowadzący.</p> <p>Cetuksymab stosowany jest w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI (pierwsza linia leczenia) z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii (bez chemioterapii) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (ocena na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych).</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFIRI – stosowana w odstępach 14-dniowych.</p>	<p>Badania podczas kwalifikowania do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2) ocena stanu genów KRAS i NRAS (wykluczenie obecności mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz wykluczenie mutacji w genie BRAF V600E; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny, b) bilirubiny – w surowicy; 5) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) transaminaz (AspAT, AlAT), b) magnezu – w surowicy; 6) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;

<p>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>11) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;</p> <p>12) wykluczenie ciąży;</p> <p>13) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p> <p>14) przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu – niżej wymienione – nieobecne:</p> <p>a) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,</p> <p>b) nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.</p> <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (<u>w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez cetuksymabu</u>).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia</p> <p>Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;</p> <p>2) progresja choroby w trakcie leczenia;</p> <p>3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;</p> <p>4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;</p> <p>5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.</p>	<p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie cetuksymabu, z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 – brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).</p> <p>Panitumumab – 6 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFOX lub FOLFIRI (pierwsza linia leczenia) z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii (bez chemioterapii) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (ocena na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych).</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFOX i FOLFIRI – stosowana w odstępach 14-dniowych.</p>	<p>7) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;</p> <p>8) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;</p> <p>9) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;</p> <p>10) EKG;</p> <p>11) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Badania podczas kwalifikowania do leczenia bewacyzumabem:</p> <p>1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;</p> <p>2) potwierdzona obecność mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS (w jednym z eksonów 2.,3. lub 4.) w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenie stężenia:</p> <p>a) kreatyniny,</p> <p>b) bilirubiny</p> <p>– w surowicy;</p>
--	--	--

<p>II. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab</p> <p>1. Kryteria kwalifikowania</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej; 5) wcześniejsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI; 6) potwierdzona obecność mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS (w jednym z eksonów 2.,3. lub 4.) w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI; 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; 8) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 9) wiek powyżej 18. roku życia; 10) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$, b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, c) stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$; 11) wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, c) stężenie kreatyniny w granicach normy; 	<p>Panitumumab – stosowany w odstępach 14-dniowych.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie panitumumabu z powodu działań niepożądanych, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można zredukować dawkę oksaliplatyny do 65 mg/m^2 powierzchni ciała, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).</p> <p>W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu 4 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).</p> <p>Bewacyzumab – 10 mg/kg masy ciała dożylnie (schemat FOLFOX-4) lub 5 mg/kg masy ciała dożylnie (schemat FOLFIRI) we wlewie trwającym</p>	<ol style="list-style-type: none"> 5) oznaczenie aktywności: <ol style="list-style-type: none"> a) transaminaz (AspAT, AlAT), – w surowicy; 6) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT); 7) oznaczenie INR; 8) badanie ogólne moczu; 9) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym; 10) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 11) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów; 12) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej; 13) EKG; 14) pomiar ciśnienia tętniczego; 15) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Badania przy kwalifikacji do leczenia afliberceptem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;
---	---	---

<p>12) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;</p> <p>13) wykluczenie ciąży;</p> <p>14) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p> <p>15) przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu – niżej wymienione – nieobecne:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (chorzy kwalifikowani do leczenia bewacyzumabem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym), b) czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, c) niestabilne nadciśnienie tętnicze, d) niestabilna choroba niedokrwienna serca, e) naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie, f) wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia, g) stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień, h) stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (dopuszczalne jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej), i) niegojące się rany, j) zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia, k) białkomocz (z wyjątkiem stopnia 1 wg CTCAE), l) alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (<u>w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez bewacyzumabu</u>).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia</p>	<p>30-90 minut (dzień 1.) wraz z chemioterapią według schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) FOLFIRI – pierwsza linia leczenia; b) FOLFOX-4 – druga linia leczenia. <p>Bewacyzumab – stosowany w odstępach 14-dniowych z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii (bez chemioterapii) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby w ocenie przeprowadzonej na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych (lek nie może być stosowany w monoterapii w drugiej linii leczenia)</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie bewacyzumabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można zredukować dawkę oksaliplatyny do 65 mg/m² powierzchni ciała, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).</p> <p>W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie (bewacyzumab w monoterapii) lub częściowo (bewacyzumab z fluoropirymidyną pod warunkiem</p>	<ul style="list-style-type: none"> 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia: <ul style="list-style-type: none"> a) kreatyniny, b) bilirubiny – w surowicy; 4) oznaczenie aktywności: <ul style="list-style-type: none"> a) transaminaz (AspAT, AlAT), – w surowicy; 5) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT); 6) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT); 7) badanie ogólne moczu; 8) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym; 9) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 10) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów; 11) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane KT klatki piersiowej; 12) EKG; 13) pomiar ciśnienia tętniczego; 14) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>
---	---	--

<p>Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) długotrwałe i istotne klinicznie działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO; 4) utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE; 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO. <p>III. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI</p> <p>1. Kryteria kwalifikowania</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej; 5) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E; 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; 7) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 8) wiek powyżej 18. roku życia; 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: 	<p>kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 – brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).</p> <p>Aflibercept - 4 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (dzień 1) wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI.</p> <p>Cykl leczenia powtarza się co dwa tygodnie.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie afliberceptu, z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>Aflibercept nie może być stosowany w monoterapii.</p> <p>Triflurydyna w skojarzeniu z typiracylem - zalecana dawka początkowa u dorosłych to 35 mg/m² pc./dawkę podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu, podawana tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.</p>	<p>Badania przy kwalifikacji do terapii skojarzonej triflurydyną oraz typiracylem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie bilirubiny całkowitej; 3) stężenie kreatyniny; 4) aktywność transaminaz (AspAT, AlAT); 5) badanie ogólne moczu; 6) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 7) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy. <p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny, b) bilirubiny – w surowicy; 3) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) transaminaz (AspAT, AlAT), b) fosfatazy alkalicznej, c) magnezu – w surowicy; 4) ocena powikłań skórnych;
--	--	---

<p>a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$,</p> <p>b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,</p> <p>c) stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$;</p> <p>10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <p>a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),</p> <p>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>11) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;</p> <p>12) wykluczenie ciąży;</p> <p>13) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p> <p>14) przeciwwskazania do zastosowania panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne:</p> <p>a) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,</p> <p>b) nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.</p> <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (<u>w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez panitumumabu</u>).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia</p> <p>Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) objawy nadwrażliwości na panitumumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;</p>	<p>Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości zwiększanej o 5 mg. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę. Jeśli dawki pominięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjąć pominiętych dawek.</p>	<p>5) inne badanie w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Jeżeli cetuksymab lub panitumumab stosowany jest łącznie z chemioterapią (pierwsza linia leczenia) to badanie morfologii krwi, oznaczenie stężenia kreatyniny oraz ocenę powikłań skórnych wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, a pozostałe badania przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia.</p> <p>Jeżeli panitumumab lub cetuksymab stosowane są w monoterapii (trzecia linia leczenia), to ocenę powikłań skórnych wykonuje się przed każdym podaniem leku, a pozostałe badania nie rzadziej niż co miesiąc.</p> <p>Badania należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych.</p> <p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia:</p> <p>a) kreatyniny,</p> <p>b) bilirubiny – w surowicy;</p> <p>3) oznaczenie aktywności:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AlAT),</p> <p>b) fosfatazy alkalicznej – w surowicy;</p> <p>4) badanie ogólne moczu;</p> <p>5) pomiar ciśnienia tętniczego;</p>
---	---	---

- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;
- 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

IV. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOX

1. Kryteria kwalifikowania

- 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
- 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
- 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
- 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;
- 5) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja BRAF V600E;
- 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
- 8) wiek powyżej 18. roku życia;
- 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$,
 - b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
 - c) stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$;
- 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
 - a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),

- 6) inne badanie w razie wskazań klinicznych.

Badanie morfologii krwi, oznaczenie stężenia kreatyniny oraz pomiar ciśnienia tętniczego wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, a pozostałe badania przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia. Badania należy zawsze wykonać w przypadku wskazań klinicznych.

Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia afliberceptem:

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia:
 - a) kreatyniny,
 - b) bilirubiny
 - w surowicy;
- 3) oznaczenie aktywności:
 - a) transaminaz (AspAT, AlAT),
 - b) fosfatazy alkalicznej
 - w surowicy;
- 4) badanie ogólne moczu;
- 5) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 6) inne badanie w razie wskazań klinicznych.

Morfologię krwi z rozmazem wykonuje się w odstępach 2-tygodniowych lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia jeżeli podanie leku było opóźnione. Pozostałe badania wykonuje się w odstępach 4-tygodniowych (co drugi cykl leczenia) lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii

<p>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>11) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFOX;</p> <p>12) niestosowanie wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną;</p> <p>13) wykluczenie ciąży;</p> <p>14) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p> <p>15) przeciwwskazania do zastosowania panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne:</p> <p>a) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,</p> <p>b) nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.</p> <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (<u>w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez panitumumabu</u>).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia</p> <p>Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) objawy nadwrażliwości na panitumumab lub jakikolwiek składnik chemioterapii;</p> <p>2) progresja choroby w trakcie leczenia;</p> <p>3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;</p> <p>4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;</p>		<p>jeżeli podanie leku było opóźnione lub w przypadku zaistnienia wskazań klinicznych.</p> <p>Monitorowanie skuteczności leczenia afliberceptem, bewacyzumabem, cetuksymabem lub panitumumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie KT odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej; 3) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nie rzadziej niż w odstępach 12-tygodniowych z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunąć w realizowaniu leczenia; 2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby; 3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych. <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p> <p>Monitorowanie leczenia terapią skojarzoną triflurydyną oraz typiracylem</p> <p>Badanie przeprowadzane przed każdym cyklem podania leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem;
---	--	---

5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

V. Leczenie drugiej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab – wyłącznie u chorych, którzy nie otrzymali wymienionego leku podczas pierwszej linii leczenia.

1. Chemioterapia według schematu FOLFOX-4 z bewacyzumabem w przypadku chorych, którzy otrzymali irynotekan w pierwszej linii leczenia zaawansowanego nowotworu. Do leczenia nie mogą być kwalifikowani chorzy, którzy otrzymali oksaliplatynę podczas uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej (kryterium wyłączenia).

Kryteria kwalifikowania – stan sprawności w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO oraz typowe dla chemioterapii i umieszczone w punkcie 1. w przypadku stosowania bewacyzumabu w pierwszej linii z wyjątkiem punktów 4), 5), 6), 8) i 12).

2. Określenie czasu leczenia

Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE;
- 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

- 2) stężenie bilirubiny całkowitej;
- 3) stężenie kreatyniny;
- 4) aktywność transaminaz (AspAT, AlAT);
- 5) badanie ogólne moczu;

Odpowiednie badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 8 tygodni lub w razie podejrzenia progresji choroby.

Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy IX pkt. 1, powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.

Monitorowanie programu:

- 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 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;
- 4) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy IX pkt. 1, nie jest

VI. Leczenie drugiej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej aflibercept

1. Kryteria kwalifikowania

- 1) histologicznie potwierdzony raka jelita grubego;
- 2) potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie wyników badań obrazowych;
- 3) brak możliwości wykonania radykalnej metastazektomii;
- 4) udokumentowana nieskuteczność zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i oksaliplatyny;
- 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem irynotekanu lub afliberceptu;
- 6) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności ogólnej:
 - 0 według klasyfikacji Zubroda-WHO i dowolna liczba przerzutów w narządach odległych lub
 - 1 według klasyfikacji Zubroda-WHO i jedna lokalizacją przerzutu w narządach odległych;
- 8) wiek powyżej 18. roku życia;
- 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$,
 - b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
 - c) stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$;
- 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
 - a) stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),

wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.

<p>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>c) stężenie kreatyniny w granicach normy;</p> <p>11) wykluczenie ciąży;</p> <p>12) nieobecność przerzutów w mózgu (w przypadku objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest wykluczenie przerzutów na podstawie badania obrazowego);</p> <p>13) nieobecność przeciwwskazań do chemioterapii według schematu FOLFIRI ;</p> <p>14) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania afliberceptu, którymi są:</p> <ul style="list-style-type: none">a) nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (pacjenci kwalifikowani do leczenia afliberceptem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),b) czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,c) nie poddające się kontroli nadciśnienie tętnicze,d) zastoinowa niewydolność krążenia klasy III lub IV wg NYHA,e) tętniczy incydent zatorowo-zakrzepowy,f) żylny zdarzenie zakrzepowo-zatorowe zagrażające życiu- stopień IV (w tym zatorowość płucna),g) choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,h) wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,i) stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,j) niegojące się rany,k) zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,l) białkomocz $\geq 2\text{g}/24$ godziny oznaczony w dobowej zbiorce moczu - jeśli poprzedzające badanie ogólne moczu było nieprawidłowe,m) nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		
--	--	--

2. Określenie czasu leczenia

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na aflibercept lub którykolwiek składnik chemioterapii według schematu FOLFIRI;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO;
- 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności według klasyfikacji Zubroda-WHO do stopnia 2 lub wyższych.

VII. Leczenie trzeciej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab lub cetuksymab w monoterapii.

1. Kryteria kwalifikowania

- 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
- 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
- 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
- 4) brak wcześniejszego leczenia panitumumabem lub cetuksymabem z powodu raka jelita grubego;
- 5) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E;
- 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO;

- 8) wiek powyżej 18. roku życia;
- 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
- a) liczba płytek krwi większa lub równa $0,75 \times 10^5/\text{mm}^3$,
 - b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1000/\text{mm}^3$,
 - c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 8,0 g/dl;
- 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
- a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
 - b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
 - c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy;
- 11) wykluczenie ciąży;
- 12) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
- 13) przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu lub panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne:
- a) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,
 - b) nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.

Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – brak standardowego leczenia).

2. Określenie czasu leczenia

Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub panitumumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;

- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

VIII. Leczenie trzeciej lub czwartej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem terapii skojarzonej triflurydyną oraz typiracylem.

1. Kryteria kwalifikowania

- 1) Potwierdzony histologicznie rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)
- 2) potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie badań obrazowych;
- 3) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie;
- 4) wiek \geq 18 rok życia;
- 5) stan sprawności ogólnej według WHO 0-1;
- 6) wyniki badań laboratoryjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 7) udokumentowana nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie triflurydyną/typiracylem kontynuuje się do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.

3. Kryteria zakończenia udziału w programie

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na triflurydynę/typiracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) progresja choroby;
- 3) wystąpienie niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności;
- 4) stan sprawności według WHO 3-4.

IX. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej

- 1) Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 3) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.
- 4) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.