Załącznik B.4.

**LECZENIE CHORYCH NA RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10: C18 – C20)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| W programie finansuje się leczenie systemowe pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (RJG) substancjami:  I. w zakresie **chemioterapii i leczenia celowanego**:   * + - 1. ***cetuksymab*;**       2. ***panitumumab*;**       3. ***aflibercept*;**       4. ***triflurydyna* z *typiracylem*.**   II. w zakresie **immunoterapii**:   * + - 1. ***pembrolizumab*;**       2. ***niwolumab* w skojarzeniu z *ipilimumabem*.**   W **leczeniu** **zaawansowanego raka jelita grubego** stosowane są:   * + - 1. ***cetuksymab*** lub ***panitumumab*** (leki anty-EGFR) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu ***FOLFOX*** lub ***FOLFIRI*** w **pierwszej linii chemioterapii** pacjentów z potwierdzoną nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG.   W przypadku skojarzenia leku anty-EGFR z chemioterapią według schematu *FOLFOX*, u pacjentów, którzy otrzymali *oksaliplatynę* w ramach uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej, konieczne jest zachowanie co najmniej 12-miesięcznego odstępu od zakończenia uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej zawierającej *oksaliplatynę*.   * + - 1. ***pembrolizumab*** w monoterapii w **pierwszej linii leczenia systemowego** pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR). Pembrolizumab nie może być zastosowany jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG.       2. ***aflibercept*** w skojarzeniu z chemioterapią według schematu ***FOLFIRI*** w **drugiej linii** **chemioterapii** po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii pierwszej linii z udziałem *fluoropirymidyny* i *oksaliplatyny*. Dopuszczalne jest zastosowanie immunoterapii z powodu RJG przed albo po chemioterapii pierwszej linii. Do terapii nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej *irynotekanem* lub *afliberceptem.*       3. ***niwolumab*** w skojarzeniu z ***ipilimumabem*** w **drugiej albo kolejnych liniach** **leczenia systemowego** pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR), u których stwierdzono nieskuteczność lub nieakceptowalną toksyczność wcześniejszej chemioterapii co najmniej dwulekowej zawierającej *fluoropirymidynę* w skojarzeniu z *oksaliplatyną* lub *irynotekanem*. *Niwolumab* w skojarzeniu z *ipilimumabem* nie mogą być zastosowane jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG.       4. ***cetuksymab*** lub ***panitumumab*** (leki anty-EGFR) w monoterapii u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii zawierającej *fluoropirymidynę*, *oksaliplatynę* i *irynotekan* (stosowanych sekwencyjnie lub równoczasowo) lub z udokumentowanymi przeciwskazaniami do zastosowania wymienionych leków oraz z potwierdzoną nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. Do terapii anty-EGFR nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej *cetuksymabem* lub *panitumumabem* z powodu RJG.       5. ***triflurydyna*** z ***typiracylem*** w **drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii** po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na *fluoropirymidynie*, *oksaliplatynie* i *irynotekanie*, lekach anty-VEGF oraz anty-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. Do terapii nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej *triflurydną* z *typiracylem* z powodu RJG.   W przypadku stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności leku anty-EGFR, która skutkuje koniecznością zakończenia tego leczenia, możliwa jest w uzasadnionych przypadkach zmiana terapii na inny lek z grupy anty-EGFR, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.   1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego**   Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy).   * 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**      + 1. wiek 18 lat i powyżej;        2. histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;        3. uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);        4. niemożliwe radykalne leczenie miejscowe;        5. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;        6. stan sprawności 0-1 według skali ECOG (dla leków anty-EGFR stosowanych w monoterapii 0-2);        7. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;        8. brak przeciwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);        9. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;        10. nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);        11. w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;        12. zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;        13. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.   Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.   * 1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**      1. *cetuksymabem, panitumumabem*         1. nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E.      2. *pembrolizumabem*, *niwolumabem* w skojarzeniu z *ipilimumabem*         1. potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR);         2. brak leczenia glikokortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca;         3. nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego.  1. **Określenie czasu leczenia**   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 w trakcie leczenia oceniona na podstawie aktualnych kryteriów klasyfikacji RECIST. W przypadku terapii *pembrolizumabem* albo *niwolumabem* z *ipilimumabem*, w sytuacji wątpliwej klinicznie możliwe jest kontynuowanie leczenia aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tyg. Jeśli całkowicie lub częściowo przerwano leczenie lekiem anty-EGFR skojarzonym z chemioterapią pierwszej linii , wyłączenie z programu następuje jedynie w sytuacji, kiedy lekarz prowadzący uzna, że wznowienie leczenia po progresji jest niewskazane;        2. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;        3. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;        4. obniżenie sprawności:   o 1 lub 2 stopnie w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 2 według kryteriów ECOG – dla wszystkich terapii z wyjątkiem leków anty-EGFR stosowanych w monoterapii,  o 1 lub 2 lub 3 stopnie w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 3 według kryteriów ECOG – dla leków anty-EGFR stosowanych w monoterapii;   * + - 1. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;       2. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;       3. okres ciąży lub karmienia piersią;       4. 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. *cetuksymab, panitumumab*   Zalecana dawka ***cetuksymabu***wynosi:   * + - 1. **400 mg/m2** powierzchni ciała (pierwsza dawka) oraz **250 mg/m2** powierzchni ciała (kolejne dawki) w odstępach 7-dniowych   lub   * + - 1. **500 mg/m2** powierzchni ciała w odstępach 14-dniowych.   Zalecana dawka ***panitumumabu***wynosi **6 mg/kg** masy ciała w odstępach 14-dniowych.  *Cetuksymab* lub *panitumumab* stosowany jest w monoterapii lub wraz z chemioterapią według schematu ***FOLFIRI*** lub ***FOLFOX*** (pierwsza linia chemioterapii). W pierwszej linii chemioterapii możliwe jest przerwanie leczenia całkowicie lub częściowo (monoterapia anty-EGFR, sama chemioterapia, w tym deeskalowana) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (ocena na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych).  Chemioterapia według schematu *FOLFIRI* i *FOLFOX* – stosowana w odstępach 14-dniowych.  W uzasadnionych przypadkach można zredukować dawki leków cytotoksycznych, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).  W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, leczenie można przerwać całkowicie lub częściowo pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z zapisami programu (monitorowanie bezpieczeństwa zależy od sytuacji klinicznej). Po stwierdzeniu progresji choroby lub z innych powodów leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania. Jeżeli przerwano stosowanie *cetuksymabu* lub *panitumumabu* z innych powodów np. z powodu działań niepożądanych, to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.   * 1. *pembrolizumab*   Zalecana dawka ***pembrolizumabu*** wynosi **200 mg** co 3 tygodnie lub **400 mg** co 6 tygodni.  Jeżeli przerwano stosowanie *pembrolizumabu* np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni.   * 1. *aflibercept*   Zalecana dawka ***afliberceptu***wynosi **4 mg/kg** masy ciała podawana wyłącznie w skojarzeniu z chemioterapią według schematu *FOLFIRI* – jeden cykl leczenia.  Cykl leczenia powtarza się co dwa tygodnie.  Jeżeli przerwano stosowanie *afliberceptu* np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.   * 1. *niwolumab* w skojarzeniu z *ipilimumabem*   Leczenie składa się z fazy indukującej oraz fazy podtrzymującej.   * + - 1. w fazie indukującej (leczenie skojarzone) zlecane dawkowanie wynosi: ***niwolumab*** w dawce **3 mg/kg** masy ciaław skojarzeniu z ***ipilimumabem*** w dawce **1 mg/kg** masy ciała co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek;       2. w fazie podtrzymującej (monoterapia) zalecana dawka ***niwolumabu*** wynosi 240 mg co 2 tygodnie.   W fazie monoterapii, pierwszą dawkę *niwolumabu* należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce *niwolumabu* stosowanego w skojarzeniu z *ipilimumabem*.  Jeżeli przerwano stosowanie *niwolumabu* w skojarzeniu z *ipilimumabem* lub *niwolumabu* w monoterapii w fazie podtrzymującejnp. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni.   * 1. *triflurydyna* z *typiracylem*   Zalecana dawka początkowa ***triflurydyny***z ***typiracylem*** to **35 mg/m2** powierzchni ciała podawana dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu leczenia.  Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta zgodnie z ChPL. 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.  Jeżeli przerwano stosowanie *triflurydyny* z *typiracylem* np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnego cyklu nie może być dłuższy niż 8 tygodni.   1. **Modyfikacje dawkowania**   Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.  Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych powyżej dawek zgodnie z aktualną ChPL poszczególnych leków. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 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 - dla *cetuksymabu* i *panitumumabu*;        3. ocena i potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR) - dla *pembrolizumabu* oraz *niwolumabu* w skojarzeniu z *ipilimumabem*;        4. morfologia krwi z rozmazem;        5. oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;        6. oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;        7. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        8. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        9. oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) oraz INR lub czasu protrombinowego (PT) – dla *afliberceptu*;        10. oznaczenie stężenia magnezu - dla *cetuksymabu* i *panitumumabu*;        11. oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla *pembrolizumabu* oraz *niwolumabu* w skojarzeniu z *ipilimumabem*;        12. elektrokardiogram (EKG);        13. pomiar ciśnienia tętniczego – dla *afliberceptu;*        14. badanie ogólne moczu – dla *afliberceptu;*        15. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);        16. badanie TK jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej; inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej;        17. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej (u chorych, u których możliwa jest na tej podstawie ocena odpowiedzi wg RECIST);        18. badanie TK lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych, w celu wykluczenia przerzutów;        19. inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.   1. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**    * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;        3. oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;        4. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        5. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        6. oznaczenie stężenia magnezu – dla *cetuksymabu i panitumumabu;*        7. oznaczenie poziomu TSH i fT4 – dla *pembrolizumabu* oraz *niwolumabu* w skojarzeniu z *ipilimumabem*;        8. elektrokardiogram (EKG) – dla *pembrolizumabu* oraz *niwolumabu* w skojarzeniu z *ipilimumabem*;        9. pomiar ciśnienia tętniczego – dla *afliberceptu;*        10. badanie ogólne moczu – dla *afliberceptu*;        11. ocena powikłań skórnych – dla *cetuksymabu* i *panitumumabu*;   W przypadku leczenia:   * + - 1. *cetuksymabem* lub *panitumumabem* skojarzonego z chemioterapią w pierwszej linii leczenia powyższe badania w ppkt 1), 2) oraz 11) wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia. Pozostałe badania wykonuje się przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia;       2. *cetuksymabem* lub *panitumumabem* w monoterapii powyższe badanie w ppkt 11) wykonuje się przed każdym podaniem leku. Pozostałe badania wykonuje się nie rzadziej niż co miesiąc;       3. *pembrolizumabem* oraz *niwolumabem* w skojarzeniu z *ipilimumabem* powyższe badania wykonuje się nie rzadziej niż co 6-12 tygodni;       4. *afliberceptem* powyższe badania w ppkt 1), 3) wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia. Pozostałe badania wykonuje się przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia;       5. *triflurydyną* z *typiracylem* powyższe badania wykonuje się przed każdym cyklem leczenia.   Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii, 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: badanie TK odpowiednich obszarów ciała (ewentualnie RTG klatki piersiowej) 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:   * + - 1. w przypadku *cetuksymabu*, *panitumumabu*, *afliberceptu, pembrolizumabu* i *niwolumabu* w skojarzeniu z *ipilimumabem* nie rzadziej niż co 12 tygodni z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia;       2. w przypadku *triflurydyny* z *typiracylem* nie rzadziej niż co 8 tygodni z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia.   Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii badania monitorujące skuteczność leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych oraz w chwili wyłączenia z programu z przyczyn innych niż udokumentowana progresja choroby.  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),  całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).   1. **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 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 NFZ). |