Załącznik B.4.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| **I. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej cetuksymab**   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 w genie BRAF V600E;      6. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;      7. stan sprawności w stopniach 0-1według klasyfikacji Zubroda-WHO;      8. wiek powyżej 18. roku życia;      9. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:         1. liczba płytek krwi większa lub równa 1,5 x105/mm3,         2. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa1500/mm3,         3. stężenie hemoglobiny większe lub równe10,0 g/dl;      10. wskaźniki czynności wątroby i nerek:          1. stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),          2. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,          3. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;      11. możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI lub FOLFOX;      12. 12-miesięczny odstęp od zakończenia uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej zawierającej oksaliplatynę – dotyczy jedynie skojarzenia cetuksymabu z chemioterapią według schematu FOLFOX;      13. wykluczenie ciąży;      14. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);      15. przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu – niżej wymienione – nieobecne:          1. włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,          2. nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.   Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez cetuksymabu ).   1. **Określenie czasu leczenia**   Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * 1. objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub jakikolwiek 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. włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;      5. utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.   **II. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab**   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. 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 0-1według klasyfikacji Zubroda-WHO;      9. wiek powyżej 18. roku życia;      10. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:          1. liczba płytek krwi większa lub równa 1,5 x105/mm3,          2. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1500/mm3,          3. stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;      11. wskaźniki czynności wątroby i nerek:          1. stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),          2. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,          3. stężenie kreatyniny w granicach normy;      12. możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;      13. wykluczenie ciąży;      14. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);      15. przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu – niżej wymienione – nieobecne:          1. nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (chorzy kwalifikowani do leczenia bewacyzumabem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),          2. czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,          3. niestabilne nadciśnienie tętnicze,          4. niestabilna choroba niedokrwienna serca,          5. naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,          6. wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,          7. stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,          8. stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (dopuszczalne jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej),          9. niegojące się rany,          10. zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,          11. białkomocz (z wyjątkiem stopnia 1 wg CTCAE),          12. alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.   Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez bewacyzumabu).   1. **Określenie czasu leczenia**   Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * 1. objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakikolwiek 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.   **III. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI**   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 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:         1. liczba płytek krwi większa lub równa 1,5 x105/mm3,         2. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1500/mm3,         3. stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;      10. wskaźniki czynności wątroby i nerek:          1. stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),          2. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,          3. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;      11. możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;      12. wykluczenie ciąży;      13. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);      14. przeciwwskazania do zastosowania panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne:          1. włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,          2. nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.   Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez panitumumabu).   1. **Określenie czasu leczenia**   Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * 1. objawy nadwrażliwości na panitumumab lub jakikolwiek 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. 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 0-1według klasyfikacji Zubroda-WHO;      8. wiek powyżej 18. roku życia;      9. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:         1. liczba płytek krwi większa lub równa 1,5 x105/mm3,         2. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa1500/mm3,         3. stężenie hemoglobiny większe lub równe10,0 g/dl;      10. wskaźniki czynności wątroby i nerek:          1. stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),          2. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,          3. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;      11. możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFOX;      12. 12-miesięczny odstęp od zakończenia uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej zawierającej oksaliplatynę;      13. wykluczenie ciąży;      14. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);      15. przeciwwskazania do zastosowania panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne:          1. włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,          2. nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.   Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez panitumumabu).   1. **Określenie czasu leczenia**   Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * 1. objawy nadwrażliwości na panitumumab lub jakikolwiek 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. włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;      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).   1. **Określenie czasu leczenia**   Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * 1. objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakikolwiek 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.   **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:         1. liczba płytek krwi większa lub równa 1,5 x 105/mm3,         2. bezwzględna liczba neutrofili większa lub równa 1500/mm3,         3. stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;      10. wskaźniki czynności wątroby i nerek:          1. stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),          2. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,          3. stężenie kreatyniny w granicach normy;      11. wykluczenie ciąży;      12. nieobecność przerzutów w mózgu (w przypadku objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest wykluczenie przerzutów na podstawie badania obrazowego);      13. nieobecność przeciwwskazań do chemioterapii według schematu FOLFIRI;      14. nieobecność przeciwwskazań do zastosowania afliberceptu, którymi są:          1. nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (pacjenci kwalifikowani do leczenia afliberceptem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),          2. czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,          3. nie poddające się kontroli nadciśnienie tętnicze,          4. zastoinowa niewydolność krążenia klasy III lub IV wg NYHA,          5. tętniczy incydent zatorowo-zakrzepowy,          6. żylne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe zagrażające życiu- stopień IV (w tym zatorowość płucna),          7. choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,          8. wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,          9. stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,          10. niegojące się rany,          11. zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,          12. białkomocz ≥ 2g/24 godziny oznaczony w dobowej zbiórce moczu - jeśli poprzedzające badanie ogólne moczu było nieprawidłowe,          13. nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.   Kryteria kwalifikacji musza być spełnione łącznie.   1. **Określenie czasu leczenia**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.   1. **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:         1. liczba płytek krwi większa lub równa 0,75 x 105/mm3,         2. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1000/mm3,         3. stężenie hemoglobiny większe lub równe 8,0 g/dl;      10. wskaźniki czynności wątroby i nerek:          1. stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),          2. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,          3. 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:          1. włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,          2. nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.   Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – brak standardowego leczenia).   1. **Określenie czasu leczenia**   Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * 1. objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub panitumumab lub jakikolwiek 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 ≥ 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 anty-VEGF oraz leków anty-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.   1. **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. | **Cetuksymab** stosowany wg schematu:   1. 400 mg/m2 powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m2 powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (kolejne dawki). W tym przypadku cetuksymab stosowany jest w odstępach 7-dniowych, lub 2. 500 mg/m2 powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny wówczas cetuksymab stosowany jest w odstępach 14-dniowych.   O wyborze schematu dawkowania decyduje lekarz prowadzący.  Cetuksymab stosowany jest w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI lub FOLFOX (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).  Chemioterapia według schematu FOLFIRI i FOLFOX – stosowana w odstępach 14-dniowych.  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.  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).  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).  **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).  Chemioterapia według schematu FOLFOX i FOLFIRI – stosowana w odstępach 14-dniowych.  Panitumumab – stosowany w odstępach 14-dniowych.  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.  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).  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).  **Bewacyzumab –** 10 mg/kg masy ciała dożylnie (schemat FOLFOX-4) lub 5 mg/kg masy ciała dożylnie (schemat FOLFIRI) we wlewie trwającym 30-90 minut (dzień 1.) wraz z chemioterapią według schematów:   * + - 1. FOLFIRI – pierwsza linia leczenia;       2. FOLFOX-4 – druga linia leczenia.   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)  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.  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).  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 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).  **Aflibercept -** 4 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (dzień 1) wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI.  Cykl leczenia powtarza się co dwa tygodnie.  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.  Aflibercept nie może być stosowany w monoterapii.  **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.  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. | **Badania podczas kwalifikowania do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:**   * + 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:        1. kreatyniny,        2. bilirubiny   – w surowicy;   * + 1. oznaczenie stężenia:        1. transaminaz (AspAT, AlAT),        2. magnezu   – w surowicy;   * + 1. próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;     2. badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;     3. badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;     4. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;     5. EKG;     6. inne badania w razie wskazań klinicznych.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.  **Badania podczas kwalifikowania do leczenia bewacyzumabem:**   * + 1. histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;     2. potwierdzona obecność mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS (w jednym z eksonów 2.,3. lub 4.) w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterpią FOLFIRI;     3. morfologia krwi z rozmazem;     4. oznaczenie stężenia:        1. kreatyniny,        2. bilirubiny   – w surowicy;   * + 1. oznaczenie aktywności:        1. transaminaz (AspAT, AlAT),   – w surowicy;   * + 1. oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT);     2. oznaczenie INR;     3. badanie ogólne moczu;     4. próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;     5. badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;     6. badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;     7. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;     8. EKG;     9. pomiar ciśnienia tętniczego;     10. inne badania w razie wskazań klinicznych.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.  **Badania przy kwalifikacji do leczenia afliberceptem:**   * + 1. histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;     2. morfologia krwi z rozmazem;     3. oznaczenie stężenia:        1. kreatyniny,        2. bilirubiny   – w surowicy;   * + 1. oznaczenie aktywności:        1. transaminaz (AspAT, AlAT),   – w surowicy;   * + 1. oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT);     2. oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT);     3. badanie ogólne moczu;     4. próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;     5. badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;     6. badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;     7. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane KT klatki piersiowej;     8. EKG;     9. pomiar ciśnienia tętniczego;     10. inne badania w razie wskazań klinicznych.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.  **Badania przy kwalifikacji do terapii skojarzonej triflurydyną oraz typiracylem:**   * + 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.   **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:**   * + 1. morfologia krwi z rozmazem;     2. oznaczenie stężenia:        1. kreatyniny,        2. bilirubiny   – w surowicy;   * + 1. oznaczenie stężenia:        1. transaminaz (AspAT, AlAT),        2. fosfatazy alkalicznej,        3. magnezu   – w surowicy;   * + 1. ocena powikłań skórnych;     2. inne badanie w razie wskazań klinicznych.   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.  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.  Badania należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych.  **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem:**   * + 1. morfologia krwi z rozmazem;     2. oznaczenie stężenia:        1. kreatyniny,        2. bilirubiny   – w surowicy;   * + 1. oznaczenie aktywności:        1. transaminaz (AspAT, AlAT),        2. fosfatazy alkalicznej   – w surowicy;   * + 1. badanie ogólne moczu;     2. pomiar ciśnienia tętniczego;     3. 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:        1. kreatyniny,        2. bilirubiny   – w surowicy;   * + 1. oznaczenie aktywności:        1. transaminaz (AspAT, AlAT),        2. fosfatazy alkalicznej   – w surowicy;   * + 1. badanie ogólne moczu;     2. pomiar ciśnienia tętniczego;     3. 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 jeżeli podanie leku było opóźnione lub w przypadku zaistnienia wskazań klinicznych.  **Monitorowanie skuteczności leczenia afliberceptem, bewacyzumabem, cetuksymabem lub panitumumabem:**   * + 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.   Badania wykonuje się:   * + 1. nie rzadziej niż w odstępach 12-tygodniowych z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć 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.   Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.  **Monitorowanie leczenia terapią skojarzoną triflurydyną oraz typiracylem**  Badanie przeprowadzane przed każdym cyklem podania leku:   * + 1. morfologia krwi z rozmazem;     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 wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. |