Załącznik B.4.

**LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10 C 18 – C 20)**

|  |
| --- |
| **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:
* liczba płytek krwi większa lub równa 1,5 x105/mm3,
* bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa1500/mm3,
* stężenie hemoglobiny większe lub równe10,0 g/dl;
	1. wskaźniki czynności wątroby i nerek:
* stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
* aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
* stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
	1. możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;
	2. wykluczenie ciąży;
	3. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
	4. przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu – niżej wymienione – nieobecne:
* włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,
* 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
2. objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub jakikolwiek składnik chemioterapii;
3. progresja choroby w trakcie leczenia;
4. długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
5. włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;
6. 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 chemioterpią 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:
* liczba płytek krwi większa lub równa 1,5 x105/mm3,
* bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1500/mm3,
* stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;
	1. wskaźniki czynności wątroby i nerek:
* stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
* aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
* stężenie kreatyniny w granicach normy;
1. możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;
2. wykluczenie ciąży;
3. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
4. przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu – niżej wymienione – nieobecne:
* nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (chorzy kwalifikowani do leczenia bewacyzumabem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),
* czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
* niestabilne nadciśnienie tętnicze,
* niestabilna choroba niedokrwienna serca,
* naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
* wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
* stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
* stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (dopuszczalne jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej),
* niegojące się rany,
* zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,
* białkomocz (z wyjątkiem stopnia 1 wg CTCAE),
* 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
2. objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakikolwiek składnik chemioterapii;
3. progresja choroby w trakcie leczenia;
4. długotrwałe i istotne klinicznie działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
5. utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE;
6. 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**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:
* liczba płytek krwi większa lub równa 1,5 x105/mm3,
* bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa1500/mm3,
* stężenie hemoglobiny większe lub równe10,0 g/dl;
	1. wskaźniki czynności wątroby i nerek:
* stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
* aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
* stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
	1. możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFOX;
	2. niestosowanie wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną;
	3. wykluczenie ciąży;
	4. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
	5. przeciwwskazania do zastosowania panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne:
* włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,
* 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
2. objawy nadwrażliwości na panitumumab lub jakikolwiek składnik chemioterapii;
3. progresja choroby w trakcie leczenia;
4. długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
5. włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;
6. utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

**III. 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 punkcie1. 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
2. objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakikolwiek składnik chemioterapii;
3. progresja choroby w trakcie leczenia;
4. długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
5. utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE;
6. utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

**IV. 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;* 1. wiek powyżej 18. roku życia;
	2. 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;
	1. wskaźniki czynności wątroby i nerek:
4. stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
5. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
6. stężenie kreatyniny w granicach normy;
	1. wykluczenie ciąży;
	2. nieobecność przerzutów w mózgu (w przypadku objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest wykluczenie przerzutów na podstawie badania obrazowego);
	3. nieobecność przeciwwskazań do chemioterapii według schematu FOLFIRI ;
	4. nieobecność przeciwwskazań do zastosowania afliberceptu, którymi są:
7. nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (pacjenci kwalifikowani do leczenia afliberceptem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),
8. czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
9. nie poddające się kontroli nadciśnienie tętnicze,
10. zastoinowa niewydolność krążenia klasy III lub IV wg NYHA,
11. tętniczy incydent zatorowo-zakrzepowy,
12. żylne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe zagrażające życiu- stopień IV (w tym zatorowość płucna),
13. choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
14. wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
15. stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
16. niegojące się rany,
17. zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,
18. białkomocz ≥ 2g/24 godziny oznaczony w dobowej zbiórce moczu - jeśli poprzedzające badanie ogólne moczu było nieprawidłowe,
19. nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Kryteria kwalifikacji musza być spełnione łącznie.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.

**V. 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:
* liczba płytek krwi większa lub równa 0,75 x 105/mm3,
* bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1000/mm3,
* stężenie hemoglobiny większe lub równe 8,0 g/dl;
	1. wskaźniki czynności wątroby i nerek:
* stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
* aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
* stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy;
	1. wykluczenie ciąży;
	2. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
	3. przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu lub panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne:
* włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,
* 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
2. objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub panitumumab lub jakikolwiek składnik chemioterapii;
3. progresja choroby w trakcie leczenia;
4. długotrwałe i istotne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
5. utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

**VI.** **Leczenie trzeciej lub czwartej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem terapii skojarzonej triflurydyną oraz typiracylem.**1. Kryteria kwalifikowania
2. Potwierdzony histologicznie rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)
3. potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie badań obrazowych;
4. potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie;
5. wiek ≥ 18 rok życia;
6. stan sprawności ogólnej według WHO 0-1;
7. wyniki badań laboratoryjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
8. 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.
9. 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
2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na triflurydynę/typiracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
3. progresja choroby;
4. wystąpienie niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności;
5. stan sprawności według WHO 3-4.

**VII. 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 (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 – 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 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 (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 – 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:
2. transaminaz (AspAT, AlAT),
3. 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 VII 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 VII pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.
 |