Załącznik B.4.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| 1. **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. co najmniej 12-miesięczny odstęp od zakończenia uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej zawierającej oksaliplatynę – dotyczy tylko pacjentów, którzy otrzymali oksaliplatynę w ramach uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej (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.  1. **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.  1. **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:            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. co najmniej 12-miesięczny odstęp od zakończenia uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej zawierającej oksaliplatynę – dotyczy tylko pacjentów, którzy otrzymali oksaliplatynę w ramach uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej;         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.  1. **Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab w monoterapii.**    1. **Kryteria kwalifikowania**        * 1. histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;         2. potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR);         3. uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);         4. niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;         5. brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii adjuwantowej (pooperacyjnej);         6. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;         7. stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG;         8. wiek powyżej 18. roku życia;         9. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;         10. antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz przez 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki;         11. wykluczenie ciąży i karmienia piersią;         12. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);         13. brak przeciwskazań do stosowania pembrolizumabu, wymienionych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;         14. nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego;         15. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej;         16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;   Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do leczenia kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni pembrolizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem badań klinicznych), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.  Wcześniejsze stosowanie immunoterapii wyklucza kwalifikację pacjenta do leczenia pembrolizumabem. W ramach niniejszego programu lekowego istnieje możliwość jednorazowego zastosowania immunoterapii.   * 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. progresja choroby w trakcie leczenia oceniona na podstawie obecnie obowiązujących kryteriów klasyfikacji RECIST; w sytuacji wątpliwej klinicznie możliwe jest kontynuowanie leczenia aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tyg.;        2. pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;        3. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;        4. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą uniemożliwiająca kontynuację leczenia;        5. obniżenie sprawności do stopnia 2 – 4 według klasyfikacji Zubroda-WHO;        6. wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w odpowiedniej, aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;        7. kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 4 miesiące po jego zakończeniu;        8. kobiety w ciąży lub karmiące piersią.  1. **Leczenie drugiej albo trzeciej albo czwartej albo piątej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.**    1. **Kryteria kwalifikacji**       * 1. histologicznie potwierdzony rak jelita grubego w stadium przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym;         2. brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia miejscowego;         3. stwierdzone zaburzenia mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna w tkance nowotworowej;         4. nieskuteczność lub nieakceptowalna toksyczność wcześniejszego leczenia systemowego co najmniej dwulekowego zawierającego fluoropirymidynę w skojarzeniu z oksaliplatyną lub irynotekanem. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii adjuwantowej (pooperacyjnej);         5. stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;         6. brak leczenia glikokortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca;         7. nieobecność objawowych przerzutów do mózgu;         8. nieobecności przeciwwskazań do immunoterapii (w tym – nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa);         9. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;         10. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej;         11. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;         12. wykluczenie ciąży i karmienia piersią.   Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem).  Ponadto do leczenia kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni niwolumabem w skojarzeniu ipilimumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem badań klinicznych), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.  Wcześniejsze stosowanie immunoterapii wyklucza kwalifikację pacjenta do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. W ramach niniejszego programu lekowego istnieje możliwość jednorazowego zastosowania immunoterapii.   * 1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.   * 1. **Kryteria wyłączenia z programu**      + 1. progresja choroby oceniona na podstawie kryteriów klasyfikacji RECIST. W sytuacji wątpliwej klinicznie możliwe jest kontynuowanie leczenia aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tyg.;        2. pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;        3. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;        4. wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w odpowiedniej, aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;        5. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą uniemożliwiająca kontynuację leczenia;        6. obniżenie sprawności do stopnia 2 – 4 według klasyfikacji Zubroda-WHO;        7. kobiety w ciąży lub karmiące piersią.  1. **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;       3. 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;       4. wykluczenie ciąży;       5. nieobecność przerzutów w mózgu (w przypadku objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest wykluczenie przerzutów na podstawie badania obrazowego);       6. nieobecność przeciwwskazań do chemioterapii według schematu FOLFIRI;       7. 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.  1. **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.  1. **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.  1. **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. | 1. **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   * + - 1. 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).   1. **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).   1. **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.   1. **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.   1. **Pembrolizumab -** stosowany wg schematu:    * + 1. 200 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30 minut   lub   * + - 1. 400 mg co 6 tygodni we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.   Kryteria i sposób modyfikacji dawkowania pembrolizumabu (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego pembrolizumab.  W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie pembrolizumabu należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego pembrolizumabu, w tym w przypadku, gdy objawy toksyczności związane z leczeniem pembrolizumabem nie ulegają poprawie do stopni 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki pembrolizumabu lub jeśli w ciągu 12 tygodni nie jest możliwe zmniejszenie dawek kortykosteroidów do dawki ≤10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć.   1. **Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem -** stosowany wg schematu:   Faza indukująca (leczenie skojarzone):   * + - 1. niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1mg/kg mc. co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek.   Faza podtrzymująca (monoterapia):   * + - 1. niwolumab w dawce 240 mg co 2 tygodnie.   W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.  Modyfikacja dawkowania zgodnie z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego. | 1. **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 w surowicy:           1. kreatyniny,           2. bilirubiny        5. oznaczenie stężenia w surowicy:           1. transaminaz (AspAT, AlAT),           2. magnezu;        6. próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;        7. badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;        8. badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;        9. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;        10. EKG;        11. inne badania w razie wskazań klinicznych.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.   1. **Badania podczas kwalifikowania do leczenia pembrolizumabem**    * + 1. histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;        2. ocena i potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR);        3. badanie przedmiotowe;        4. morfologia krwi z rozmazem;        5. oznaczenie stężenia w surowicy:   kreatyniny,  bilirubiny;   * + - 1. oznaczenie stężenia w surowicy:          1. transaminaz (AspAT, AlAT),          2. T3, T4 i TSH;       2. próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;       3. diagnostyka obrazowa ciała w zależności od wskazań klinicznych;       4. inne badania w razie wskazań klinicznych.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.   1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem:**    * + 1. histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;        2. ocena i potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR);        3. morfologia krwi z rozmazem;        4. oznaczenie stężenia kreatyniny;        5. oznaczanie stężenia glukozy;        6. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;        7. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej;        8. oznaczenie poziomu sodu, potasu;        9. oznaczenie poziomu TSH i fT4;        10. test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym;        11. elektrokardiografia (EKG);        12. badanie obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie: TK jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej lub inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej. 2. **Badania przy kwalifikacji do leczenia afliberceptem**    * + 1. histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;        2. morfologia krwi z rozmazem;        3. oznaczenie stężenia w surowicy:           1. kreatyniny,           2. bilirubiny;        4. oznaczenie aktywności w surowicy:           1. transaminaz (AspAT, AlAT);        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.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.   1. **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. 2. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia cetuksymabem lub panitumumabem**    * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. oznaczenie stężenia w surowicy:           1. kreatyniny,           2. bilirubiny;        3. oznaczenie stężenia w surowicy:           1. transaminaz (AspAT, AlAT),           2. fosfatazy alkalicznej,           3. magnezu;        4. ocena powikłań skórnych;        5. 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.   1. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem**    * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. oznaczenie stężenia w surowicy:           1. kreatyniny,           2. bilirubiny;        3. oznaczenie stężenia w surowicy:           1. transaminaz (AspAT, AlAT),           2. fosfatazy alkalicznej,           3. T3, T4 i TSH;        4. inne badania w razie wskazań klinicznych.   Badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia wykonuje się nie rzadziej niż co 6-12 tygodni.  Badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych.   1. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem**    * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. parametry biochemiczne surowicy: oznaczenie stężenia kreatyniny, glukozy, bilirubiny całkowitej, sodu, potasu, aminotransferaz, TSH;        3. EKG.   Badania należy wykonywać nie rzadziej niż co 4 – 8 tyg. przez pierwsze 6 miesięcy, potem w zależności od sytuacji klinicznej.   1. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia afliberceptem**    * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. oznaczenie stężenia w surowicy:           1. kreatyniny,           2. bilirubiny;        3. oznaczenie aktywności w surowicy:           1. transaminaz (AspAT, AlAT),           2. fosfatazy alkalicznej;        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, jeżeli podanie leku było opóźnione lub w przypadku zaistnienia wskazań klinicznych.   1. **Monitorowanie skuteczności leczenia afliberceptem, 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.   1. **Monitorowanie skuteczności leczenia pembrolizumabem**   Diagnostyka obrazowa umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie: RTG, PET-TK, TK lub MRI.  Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.  Badania wykonuje się:   * + - 1. po 12 tygodniach leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 4 miesiące, z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia;       2. zawsze w przypadku wskazań klinicznych.   Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami klasyfikacji RECIST.   1. **Monitorowanie skuteczności leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem**   Badanie obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.  Badania należy wykonywać nie rzadziej niż co 12 tygodni lub w zależności od sytuacji klinicznej.   1. **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 9 pkt. 1, powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.**   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 (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 9 pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych. |