

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

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p><b>I. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej cetuksymab</b></p> <p>1. Kryteria kwalifikowania</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;</li> <li>2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);</li> <li>3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;</li> <li>4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;</li> <li>5) nieobecne mutacje w genach <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i> (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie <i>BRAF V600E</i>;</li> <li>6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;</li> <li>7) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</li> <li>8) wiek powyżej 18. roku życia;</li> <li>9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba płytek krwi większa lub równa <math>1,5 \times 10^5/\text{mm}^3</math>,</li> <li>• bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li> <li>• stężenie hemoglobiny większe lub równe <math>10,0 \text{ g/dl}</math>;</li> </ul> </li> <li>10) wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych</li> </ul> </li> </ol>	<p><b>Cetuksymab</b> stosowany wg schematu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>400 \text{ mg/m}^2</math> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny (pierwsza dawka) oraz <math>250 \text{ mg/m}^2</math> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (kolejne dawki). W tym przypadku cetuksymab stosowany jest w odstępach 7-dniowych. lub</li> <li>2. <math>500 \text{ mg/m}^2</math> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny wówczas cetuksymab stosowany jest w odstępach 14-dniowych.</li> </ol> <p>O wyborze schematu dawkowania decyduje lekarz prowadzący.</p> <p>Cetuksymab stosowany jest w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI (pierwsza linia leczenia).</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFIRI:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) irynotekan <math>180 \text{ mg/m}^2</math> dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut – dzień 1.;</li> <li>2) folinian wapniowy w postaci racemicznej <math>200 \text{ mg/m}^2</math> lub kwas lewofolinowy w równoważnej</li> </ol>	<p><b>Badania podczas kwalifikowania do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;</li> <li>2) ocena stanu genów <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i> (wykluczenie obecności mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz wykluczenie mutacji w genie <i>BRAF V600E</i>;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) mocznika,</li> <li>b) kreatyniny,</li> <li>c) bilirubiny</li> </ol> – w surowicy;</li> <li>5) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) transaminaz (AspAT, AlAT),</li> <li>b) dehydrogenazy mleczanowej (LDH)</li> <li>c) magnezu</li> </ol> – w surowicy;</li> <li>6) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;</li> <li>7) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;</li> <li>8) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;</li> <li>9) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;</li> <li>10) EKG;</li> </ol>

<p>z zespołem Gilberta),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,</li> <li>• stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</li> </ul> <p>11) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;</p> <p>12) wykluczenie ciąży;</p> <p>13) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p> <p>14) przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu – niżej wymienione – nieobecne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,</li> <li>• nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.</li> </ul> <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (<u>w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez cetuksymabu</u>).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;</li> <li>2) progresja choroby w trakcie leczenia;</li> <li>3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;</li> <li>4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;</li> </ol>	<p>dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1. i 2.;</p> <p>3) fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m<sup>2</sup> we wlewie trwającym 22 godziny – dzień 1. i 2.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie cetuksymabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFIRI – stosowana w odstępach 14-dniowych.</p> <p><b>Panitumumab</b> – 6 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFOX-4 (pierwsza linia leczenia)</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFOX-4</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.;</li> <li>2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) dożylnie we wlewie 2 godziny – dzień 1. i 2.,</li> <li>3) fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22 godziny – dzień 1. i 2. (całkowita dawka fluorouracylu – 2000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała</li> </ol>	<p>11) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>Badania podczas kwalifikowania do leczenia bewacyzumabem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;</li> <li>2) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej genu <i>KRAS</i> lub <i>NRAS</i> – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenie stężenia:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) mocznika,</li> <li>b) kreatyniny,</li> <li>c) bilirubiny – w surowicy;</li> </ol> </li> <li>5) oznaczenie aktywności:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) transaminaz (AspAT, AlAT),</li> <li>b) dehydrogenazy mleczanowej (LDH) – w surowicy;</li> </ol> </li> <li>6) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT);</li> <li>7) oznaczenie INR;</li> <li>8) badanie ogólne moczu;</li> <li>9) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;</li> <li>10) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;</li> <li>11) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;</li> <li>12) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;</li> <li>13) EKG;</li> </ol>
--	--	---

<p>5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.</p> <p><b>II. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kryteria kwalifikowania       <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;</li> <li>2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);</li> <li>3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;</li> <li>4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;</li> <li>5) wcześniejsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;</li> <li>6) potwierdzona obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;</li> <li>7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;</li> <li>8) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</li> <li>9) wiek powyżej 18. roku życia;</li> <li>10) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba płytek krwi większa lub równa <math>1,5 \times 10^5/\text{mm}^3</math>,</li> <li>• bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li> <li>• stężenie hemoglobiny większe lub równe <math>10,0 \text{ g/dl}</math>;</li> </ul> </li> <li>11) wskaźniki czynności wątroby i nerek:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),</li> </ul> </li> </ol> </li> </ol>	<p>w ciągu 48 godzin).</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFOX-4 – stosowana w odstępach 14-dniowych.</p> <p>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, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można zredukować dawkę oksaliplatyny do <math>65 \text{ mg/m}^2</math> powierzchni ciała, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).</p> <p><b>Bewacyzumab</b> – <math>10 \text{ mg/kg}</math> masy ciała dożylnie (schemat FOLFOX-4) lub <math>5 \text{ mg/kg}</math> masy ciała dożylnie (schematy FOLFIRI) we wlewie trwającym 30-90 minut (dzień 1.) wraz z chemioterapią według schematów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) FOLFIRI (j.w.) – pierwsza linia leczenia;</li> <li>b) FOLFOX-4 – druga linia leczenia.</li> </ol> <p>Chemioterapia według schematu FOLFOX-4:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oksaliplatyna <math>85 \text{ mg/m}^2</math> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.;</li> <li>2) folinian wapniowy w postaci racemicznej <math>200 \text{ mg/m}^2</math> powierzchni ciała lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50%</li> </ol>	<p>14) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>15) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>Badania przy kwalifikacji do leczenia afliberceptem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie stężenia:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) mocznika,</li> <li>b) kreatyniny,</li> <li>c) bilirubiny</li> </ol>       – w surowicy;</li> <li>4) oznaczenie aktywności:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) transaminaz (AspAT, AlAT),</li> <li>b) dehydrogenazy mleczanowej (LDH)</li> </ol>       – w surowicy;</li> <li>5) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT);</li> <li>6) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT);</li> <li>7) badanie ogólne moczu;</li> <li>8) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;</li> <li>9) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;</li> <li>10) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;</li> <li>11) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane KT klatki piersiowej;</li> <li>12) EKG;</li> <li>13) pomiar ciśnienia tętniczego;</li> <li>14) inne badania w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą</p>
--	---	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,</li> <li>• stężenie kreatyniny w granicach normy;</li> </ul> <p>12) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;</p> <p>13) wykluczenie ciąży;</p> <p>14) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p> <p>15) przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu – niżej wymienione – nieobecne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (chorzy kwalifikowani do leczenia bewacyzumabem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),</li> <li>• czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,</li> <li>• niestabilne nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• niestabilna choroba niedokrwienna serca,</li> <li>• naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,</li> <li>• wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,</li> <li>• stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,</li> <li>• stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (dopuszczalne jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej),</li> <li>• niegojące się rany,</li> <li>• zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,</li> <li>• białkomocz(z wyjątkiem stopnia 1 wg CTCAE),</li> </ul>	<p>dawki racematu)dożylnie we wlewie 2godziny – dzień 1. i 2.;</p> <p>3) fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22godziny – dzień 1. i 2. (całkowita dawka fluorouracylu – 2000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w ciągu 48 godzin).</p> <p>Bewacyzumab – stosowany w odstępach 14-dniowych (lek nie może być stosowany w monoterapii). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie bewacyzumabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można zredukować dawkę oksaliplatyny do 65 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).</p> <p><b>Aflibercept</b> - 4 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (dzień 1) wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI:</p> <p>1) irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 90 minut – dzień 1;</p> <p>2) kwas folinowy 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1;</p> <p>3) fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie</p>	<p>obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie stężenia:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) kreatyniny,</li> <li>b) bilirubiny</li> </ol>       – w surowicy;</li> <li>3) oznaczenie stężenia:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) transaminaz (AspAT, AlAT),</li> <li>b) fosfatazy alkalicznej,</li> <li>c) magnezu</li> </ol>       – w surowicy;</li> <li>4) ocena powikłań skórnych;</li> <li>5) inne badanie w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p>Jeżeli cetuksymab lub panitumumab stosowany jest łącznie z chemioterapią (pierwsza linia leczenia) to badanie morfologii krwi, oznaczenie stężenia kreatyniny oraz ocenę powikłań skórnych wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, a pozostałe badania przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia.</p> <p>Jeżeli panitumumab lub cetuksymab stosowane są w monoterapii (trzecia linia leczenia), to ocenę powikłań skórnych wykonuje się przed każdym podaniem leku, a pozostałe badania nie rzadziej niż co miesiąc.</p> <p>Badania należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych.</p>
--	---	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.</li> </ul> <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez bewacyzumabu).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;</li> <li>2) progresja choroby w trakcie leczenia;</li> <li>3) długotrwałe i istotne klinicznie działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;</li> <li>4) utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE;</li> <li>5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.</li> </ol> <p><b>III. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab</b></p> <p>1. Kryteria kwalifikowania</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;</li> <li>2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);</li> <li>3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;</li> <li>4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;</li> </ol>	<p>we wstrzyknięciu, a następnie 2 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w ciągłej infuzji dożylnej trwającej przez 46 godzin.</p> <p>Cykl leczenia powtarza się co dwa tygodnie.</p> <p>Aflibercept nie może być stosowany w monoterapii.</p>	<p><b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie stężenia:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) kreatyniny,</li> <li>b) bilirubiny</li> </ol>       – w surowicy;</li> <li>3) oznaczenie aktywności:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) transaminaz (AspAT, AlAT),</li> <li>b) fosfatazy alkalicznej</li> </ol>       – w surowicy;</li> <li>4) badanie ogólne moczu;</li> <li>5) pomiar ciśnienia tętniczego;</li> <li>6) inne badanie w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p>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.</p> <p><b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia afliberceptem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie stężenia:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) kreatyniny,</li> <li>b) bilirubiny</li> </ol>       – w surowicy;</li> <li>3) oznaczenie aktywności:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) transaminaz (AspAT, AlAT),</li> <li>b) fosfatazy alkalicznej</li> </ol>       – w surowicy;</li> <li>4) badanie ogólne moczu;</li> <li>5) pomiar ciśnienia tętniczego;</li> <li>6) inne badanie w razie wskazań klinicznych.</li> </ol>
---	---	---

<p>5) nieobecne mutacje w genach <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i> (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja <i>BRAF V600E</i>;</p> <p>6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;</p> <p>7) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</p> <p>8) wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba płytek krwi większa lub równa <math>1,5 \times 10^5/\text{mm}^3</math>,</li> <li>• bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li> <li>• stężenie hemoglobiny większe lub równe <math>10,0 \text{ g/dl}</math>;</li> </ul> <p>10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),</li> <li>• aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,</li> <li>• stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</li> </ul> <p>11) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFOX;</p> <p>12) niestosowanie wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną;</p> <p>13) wykluczenie ciąży;</p> <p>14) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p> <p>15) przeciwwskazania do zastosowania panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,</li> </ul>		<p>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.</p> <p><b>Monitorowanie skuteczności leczenia afliberceptem, bewacyzumabem, cetuksymabem lub panitumumabem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie KT odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych;</li> <li>2) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;</li> <li>3) inne badania w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nie rzadziej niż w odstępach 12-tygodniowych z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia;</li> <li>2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby;</li> <li>3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych.</li> </ol> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p> <p><b>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy VI pkt. 1, powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</b></p>
--	--	---

- nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.

Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez panitumumabu).

## 2. Określenie czasu leczenia

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

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na panitumumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;
- 5) 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).

### **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 VI pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.

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

2. Określenie czasu leczenia

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

3. Kryteria wyłączenia z programu

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

**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



<p>zaawansowanym stadium chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i oksaliplatyny;</p> <p>5) niestosowanie wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem irynotekanu lub afliberceptu;</p> <p>6) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST;</p> <p>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;</p> <p>8) wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: a) liczba płytek krwi większa lub równa <math>1,5 \times 10^5/\text{mm}^3</math>, b) bezwzględna liczba neutrofilii większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>, c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;</p> <p>10) wskaźniki czynności wątroby i nerek: a) stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, c) stężenie kreatyniny w granicach normy;</p> <p>11) wykluczenie ciąży;</p> <p>12) nieobecność przerzutów w mózgu (w przypadku objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest wykluczenie przerzutów na podstawie badania obrazowego);</p> <p>13) nieobecność przeciwwskazań do chemioterapii według schematu FOLFIRI ;</p>		
--	--	--

<p>14) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania afliberceptu, którymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (pacjenci kwalifikowani do leczenia afliberceptem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),</li><li>b) czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,</li><li>c) nie poddające się kontroli nadciśnienie tętnicze,</li><li>d) zastoinowa niewydolność krążenia klasy III lub IV wg NYHA,</li><li>e) tętniczy incydent zatorowo-zakrzepowy,</li><li>f) żylnie zdarzenie zakrzepowo-zatorowe zagrażające życiu- stopień IV (w tym zatorowość płucna),</li><li>g) choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,</li><li>h) wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,</li><li>i) stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,</li><li>j) niegojące się rany,</li><li>k) zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,</li><li>l) białkomocz <math>\geq 2g/24</math> godziny oznaczony w dobowej zbiorce moczu - jeśli poprzedzające badanie ogólne moczu było nieprawidłowe,</li><li>m) nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.</li></ul> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2 Określenie czasu leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		
--	--	--

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  $0,75 \times 10^5/\text{mm}^3$ ,
  - bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa  $1000/\text{mm}^3$ ,
  - stężenie hemoglobiny większe lub równe  $8,0 \text{ g/dl}$ ;
- 10) 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;

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:

- 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).

## 2. Określenie czasu leczenia

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

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub panitumumab lub 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.

**VI. 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.