

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

<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>1. Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab.</b></p> <p><b>1.1 Kryteria kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne rozpoznanie raka jelita grubego;</li> <li>2) potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie wyników badań obrazowych;</li> <li>3) brak możliwości wykonania radykalnej metastazektomii;</li> <li>4) udokumentowana nieskuteczność chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu;</li> <li>5) niestosowanie wcześniejszej terapii z wykorzystaniem oksaliplatyny lub bewacyzumabu;</li> <li>6) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST;</li> <li>7) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</li> <li>8) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) liczba płytek krwi większa lub równa <math>1,5 \times 10^5/\text{mm}^3</math>,</li> <li>b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li> <li>c) stężenie hemoglobiny większe lub równe <math>10,0 \text{ g/dl}</math>;</li> </ol> </li> <li>10) wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),</li> <li>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,</li> <li>c) stężenie kreatyniny w granicach normy,</li> <li>d) nieobecność przeciwwskazań do chemioterapii według schematu FOLFOX-4;</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>1. Bewacyzumab</b> -10 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut (dzień 1) wraz z chemioterapią 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) kwas folinowy <math>200 \text{ mg/m}^2</math> powierzchni ciała dożylnie we wlewie 2 godziny – dzień 1 i 2;</li> <li>3) fluorouracyl <math>400 \text{ mg/m}^2</math> powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie <math>600 \text{ mg/m}^2</math> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22-godziny – dzień 1 i 2 (całkowita dawka fluorouracylu – <math>2000 \text{ mg/m}^2</math> powierzchni ciała w ciągu 48 godzin).</li> </ol> <p>Lek podaje się raz na dwa tygodnie.</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>Bewacyzumab nie może być stosowany w monoterapii.</p> <p><b>2. Cetuksymab:</b></p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia bewacyzumabem:</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 – w surowicy;</li> </ol> </li> <li>4) 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>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 tomografii komputerowej jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;</li> <li>10) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;</li> <li>11) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy;</li> <li>12) EKG;</li> <li>13) pomiar ciśnienia tętniczego;</li> </ol>

<p>11) wykluczenie ciąży;</p> <p>12) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu, którymi są:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>obecna pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (pacjenci 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>obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (w przypadku objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest wykluczenie przerzutów na podstawie badania obrazowego),</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,</li> <li>niegojące się rany,</li> <li>zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,</li> <li>białkomocz,</li> <li>alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.2 Określenie czasu leczenia w programie</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>1.3 Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub którykolwiek składnik chemioterapii według schematu FOLFOX-4;</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – pierwsza dawka;</li> <li>250 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę – kolejne dawki.</li> </ol> <p>Lek podaje się raz na tydzień.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><b>3. Panitumumab</b> – 6 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę. Lek podaje się raz na dwa tygodnie.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>opóźnić moment podania leku,</li> <li>zmniejszyć dawkę leku</li> </ol> <p>– zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>14) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>2. Badania przy kwalifikacji do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego z ekspresją EGFR (w co najmniej 1% komórek nowotworowych) oraz z prawidłowym stanem genu KRAS;</li> <li>morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> <li>mocznika,</li> <li>kreatyniny,</li> <li>bilirubiny</li> </ol> – w surowicy;</li> <li>oznaczenie aktywności: <ol style="list-style-type: none"> <li>transaminaz (AspAT, AlAT),</li> <li>dehydrogenazy mleczanowej (LDH)</li> </ol> – w surowicy;</li> <li>próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;</li> <li>badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;</li> <li>badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;</li> <li>badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy;</li> <li>EKG;</li> <li>inne badania w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą</p>
--	---	---

- 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 do stopnia 3 lub 4 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

## **2. Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnych cetuksymab oraz panitumumab.**

### **2.1 Kryteria kwalifikacji:**

- 1) histologiczne rozpoznanie 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 wcześniejszej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz oksaliplatyny (wszystkie wymienione leki muszą być zastosowane łącznie lub sekwencyjnie);
- 5) niestosowanie wcześniejszej terapii z wykorzystaniem leków anti-EGFR;
- 6) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
- 8) wiek powyżej 18 roku życia;
- 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
  - a) liczba płytek krwi większa lub równa  $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$ ,
  - b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa  $1500/\text{mm}^3$ ,
  - c) stężenie hemoglobiny większe lub równe  $10,0 \text{ g/dl}$ ;
- 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
  - a) stężenie całkowitej bilirubiny 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 nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej

obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

### **3. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem:**

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia:
  - a) kreatyniny,
  - b) bilirubiny
 – w surowicy;
- 3) oznaczenie aktywności:
  - a) transaminaz (AspAT, AlAT),
  - b) fosfatazy alkalicznej
 – w surowicy;
- 4) badanie ogólne moczu;
- 5) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 6) inne badanie w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się co 2 tygodnie lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii jeżeli podanie leku było opóźnione.

### **4. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:**

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia:
  - a) kreatyniny,
  - b) bilirubiny
 – w surowicy;
- 3) oznaczenie aktywności:
  - a) transaminaz (AspAT, AlAT),
  - b) fosfatazy alkalicznej
 – w surowicy;
- 4) ocena powikłań skórnych;
- 5) inne badanie w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się:

- 1) co tydzień – w przypadku leczenia cetuksymabem;

granicy normy;

- 11) potwierdzenie prawidłowego stanu genu KRAS (wykluczenie mutacji w kodonach 12 oraz 13 eksonu 1) oraz obecności białka EGFR w co najmniej 1% komórek nowotworowych;
- 12) nieobecność przerzutów w mózgu (w przypadku objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest wykluczenie przerzutów na podstawie badania obrazowego);
- 13) wykluczenie ciąży;
- 14) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania cetuksymabu lub panitumumabu, którymi są:
  - a) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc,
  - b) alergia na lek lub każdą substancję pomocniczą.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## 2.2 Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

## 2.3 Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub panitumumab;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 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.

- 2) co 2 tygodnie lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii jeżeli podanie leku było opóźnione – w przypadku leczenia panitumumabem.

## 5. Monitorowanie skuteczności leczenia bewacyzumabem, cetuksymabem lub panitumumabem:

- 1) badanie tomografii komputerowej odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych;
- 2) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy;
- 3) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się:

- 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni;
- 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.