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. |