

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

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ŚWIADCZENIOBIORCY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>W programie finansuje się leczenie systemowe pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (RJG) substancjami:</p> <p>I. w zakresie <b>chemioterapii i leczenia celowanego</b>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>triflurydyna z typiracylem w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem</b>;</li> <li>2) <b>frukwintynib</b>;</li> </ol> <p>II. w zakresie <b>immunoterapii</b>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>pembrolizumab</b>;</li> <li>2) <b>niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem</b>.</li> </ol> <p>W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego stosowane są:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>pembrolizumab</b> w monoterapii w <b>pierwszej linii leczenia systemowego</b> pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR). Pembrolizumab nie może być zastosowany, jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG.</li> <li>2) <b>niwolumab</b> w skojarzeniu z <b>ipilimumabem</b> w <b>pierwszej linii leczenia systemowego</b> pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA</li> </ol> | <p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p><b>1.1. pembrolizumab</b></p> <p>Zalecana dawka <b>pembrolizumabu</b> wynosi <b>200 mg</b> co 3 tygodnie lub <b>400 mg</b> co 6 tygodni.</p> <p>Jeżeli przerwano stosowanie <b>pembrolizumabu</b> np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni.</p> <p><b>1.2. niwolumab</b> w skojarzeniu z <b>ipilimumabem</b> w pierwszej linii leczenia</p> <p>Leczenie składa się z fazy indukującej oraz fazy podtrzymującej:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w fazie indukującej (leczenie skojarzone) zalecane dawkowanie wynosi: <b>niwolumab</b> w dawce <b>240 mg</b> w skojarzeniu z <b>ipilimumabem</b> w dawce <b>1 mg/kg</b> masy ciała co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek;</li> <li>2) w fazie podtrzymującej (monoterapia) zalecana dawka <b>niwolumabu</b> wynosi 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co</li> </ol> | <p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;</li> <li>2) ocena i potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR) - dla <b>pembrolizumabu</b> oraz <b>niwolumabu</b> w skojarzeniu z <b>ipilimumabem</b>;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>8) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) oraz INR lub czasu protrombinowego (PT) – dla <b>triflurydyny</b> z <b>typiracylem</b> stosowanych w skojarzeniu z <b>bewacyzumabem</b> oraz <b>frukwintynibu</b>;</li> <li>9) oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla <b>pembrolizumabu</b> oraz <b>niwolumabu</b> w skojarzeniu z <b>ipilimumabem</b>;</li> <li>10) elektrokardiogram (EKG);</li> <li>11) pomiar ciśnienia tętniczego – dla <b>triflurydyny</b> z <b>typiracylem</b> stosowanych w skojarzeniu z <b>bewacyzumabem</b> oraz <b>frukwintynibu</b>;</li> </ol> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>o typie niedopasowania (ang. dMMR). <i>Niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> nie mogą być zastosowane, jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG.</p> <p>3) <b><i>niwolumab</i></b> w skojarzeniu z <b><i>ipilimumabem</i></b> w <b>drugiej albo kolejnej linii leczenia systemowego</b> pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR), u których stwierdzono nieskuteczność lub nieakceptowalną toksyczność wcześniejszej chemioterapii co najmniej dwulekowej zawierającej <i>fluoropirymidynę</i> w skojarzeniu z <i>oksaliplatyną</i> lub <i>irinotekanem</i>. <i>Niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> nie mogą być zastosowane, jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG.</p> <p>4) <b><i>triflurydyna</i></b> z <b><i>typiracylem</i></b> w <b>drugiej albo kolejnej linii chemioterapii</b> po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na <i>fluoropirymidynie</i>, <i>oksaliplatynie</i> i <i>irinotekanie</i>, lekach anti-VEGF lub anti-EGFR lub w przypadku udokumentowanego klinicznie braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. Do terapii nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej <i>triflurydną</i> z <i>typiracylem</i> z powodu RJG. <i>Triflurydyna</i> z <i>typiracylem</i> może być zastosowana w monoterapii albo w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>.</p> <p>5) <b><i>frukwintynib</i></b> w monoterapii w <b>trzeciej albo kolejnych liniach chemioterapii</b> po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na <i>fluoropirymidynie</i>, <i>oksaliplatynie</i> i <i>irinotekanie</i>, lekach anti-VEGF, lekach anti-EGFR oraz <i>triflurydynie</i> z <i>typiracylem</i> (w monoterapii albo w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>) lub <i>regorafenibie</i> lub</p> | <p>4 tygodnie.</p> <p>W fazie monoterapii, pierwszą dawkę <i>niwolumabu</i> należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce <i>niwolumabu</i> stosowanego w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>.</p> <p>Jeżeli przerwano stosowanie <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> lub <i>niwolumabu</i> w monoterapii w fazie podtrzymującej np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni.</p> <p><b>1.3. <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i></b></p> <p>Leczenie składa się z fazy indukującej oraz fazy podtrzymującej.</p> <p>1) w fazie indukującej (leczenie skojarzone) zlecane dawkowanie wynosi: <b><i>niwolumab</i></b> w dawce <b>3 mg/kg</b> masy ciała w skojarzeniu z <b><i>ipilimumabem</i></b> w dawce <b>1 mg/kg</b> masy ciała co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek;</p> <p>2) w fazie podtrzymującej (monoterapia) zalecana dawka <b><i>niwolumabu</i></b> wynosi 240 mg co 2 tygodnie.</p> <p>W fazie monoterapii, pierwszą dawkę <i>niwolumabu</i> należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce <i>niwolumabu</i> stosowanego w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>.</p> <p>Jeżeli przerwano stosowanie <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> lub <i>niwolumabu</i> w monoterapii w fazie podtrzymującej np.</p> | <p>12) badanie ogólne moczu – dla <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>frukwintynibu</i>;</p> <p>13) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>14) badanie TK jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej; inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>15) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej (u chorych, u których możliwa jest na tej podstawie ocena odpowiedzi wg RECIST);</p> <p>16) badanie TK lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych, w celu wykluczenia przerzutów;</p> <p>17) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>;</p> <p>7) elektrokardiogram (EKG) – dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>;</p> <p>8) pomiar ciśnienia tętniczego – dla <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> i</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>w przypadku braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy).</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;</li> <li>3) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);</li> <li>4) niemożliwe radykalne leczenie miejscowe;</li> <li>5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</li> <li>6) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;</li> <li>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</li> <li>8) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</li> <li>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</li> <li>10) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</li> </ol> | <p>z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni.</p> <p><b>1.4. triflurydyna z typiracylem</b></p> <p>Zalecana dawka początkowa <b>triflurydyny z typiracylem</b> to <b>35 mg/m<sup>2</sup></b> powierzchni ciała podawana dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta zgodnie z ChPL. Dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości zwiększanej o 5 mg.</p> <p>Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę.</p> <p>Jeśli dawki pominięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjąć pominiętych dawek.</p> <p>Jeżeli przerwano stosowanie <i>triflurydyny z typiracylem</i> np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnego cyklu nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>Gdy <i>triflurydyna z typiracylem</i> jest stosowana w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>, dawka <i>bewacyzumabu</i> wynosi 5 mg/kg mc., podawana raz na 2 tygodnie (dzień 1. i 15. cyklu powtarzanego w rytmie 28 dni).</p> <p><b>1.5. frukwintynib</b></p> <p>Zalecana dawka <i>frukwintynibu</i> wynosi 5 mg (jedna kapsułka 5 mg) raz na dobę przyjmowana</p> | <p><i>frukwintynibu</i>;</p> <p>9) badanie ogólne moczu – dla <i>triflurydyny z typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> i <i>frukwintynibu</i>.</p> <p>W przypadku leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>pembrolizumabem</i> oraz <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> powyższe badania wykonuje się nie rzadziej niż co 6-12 tygodni;</li> <li>2) <i>triflurydyną z typiracylem</i> w monoterapii lub w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>frukwintynibem</i> powyższe badania wykonuje się przed każdym cyklem leczenia.</li> </ol> <p>Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii, badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: badanie TK odpowiednich obszarów ciała (ewentualnie RTG klatki piersiowej) lub inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w przypadku <i>pembrolizumabu</i>, <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>, <i>triflurydyny z typiracylem</i> w monoterapii lub</li> </ol> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;</p> <p>12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii</b></p> <p><b>1.2.1. pembrolizumabem, niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem</b></p> <p>1) potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR);</p> <p>2) brak leczenia glikokortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca;</p> <p>3) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>W przypadku terapii <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i></p> | <p>w przybliżeniu o tej samej porze codziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7-dniowy okres przerwy, co stanowi kompletny cykl trwający 28 dni.</p> <p>Jeżeli przerwano stosowanie <i>frukwintynibu</i> np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnego cyklu nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p><b>2. Modyfikacje dawkowania</b></p> <p>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych powyżej dawek zgodnie z aktualną ChPL poszczególnych leków.</p> | <p>w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>frukwintynibu</i>, nie rzadziej niż co 12 tygodni z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunąć w realizowaniu leczenia.</p> <p>Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii badania monitorujące skuteczność leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych oraz w chwili wyłączenia z programu z przyczyn innych niż udokumentowana progresja choroby.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie,</li> <li>- stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD),</li> <li>- całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).</li> </ul> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>1) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

w pierwszej linii leczenia maksymalny czas leczenia wynosi 24 miesiące.

### 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie leczenia oceniona na podstawie aktualnych kryteriów klasyfikacji RECIST. W przypadku terapii *pembrolizumabem* albo *niwolumabem* z *ipilimumabem*, 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 jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 4) obniżenie sprawności o 1 lub 2 stopnie w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 2 według kryteriów ECOG;
- 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 7) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.

wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).