

Załącznik B.4.

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
W programie finansuje się leczenie systemowe pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (RJG) substancjami: I. w zakresie chemioterapii i leczenia celowanego: 1) <i>triflurydyna z typiracylem w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem</i>; 2) <i>frukwintynib</i>; II. w zakresie immunoterapii: 1) <i>pembrolizumab</i>; 2) <i>niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem</i>. W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego stosowane są: 1) <i>pembrolizumab</i> w monoterapii w pierwszej linii leczenia systemowego 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. 2) <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> w drugiej albo kolejnych liniach leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy	1. Dawkowanie 1.1. pembrolizumab Zalecana dawka <i>pembrolizumabu</i> wynosi 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. Jeżeli przerwano stosowanie <i>pembrolizumabu</i> np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni. 1.2. niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem Leczenie składa się z fazy indukującej oraz fazy podtrzymującej. 1) w fazie indukującej (leczenie skojarzone) zlecane dawkowanie wynosi: <i>niwolumab</i> w dawce 3 mg/kg masy ciała w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek; 2) w fazie podtrzymującej (monoterapia) zalecana dawka <i>niwolumabu</i> wynosi 240 mg co 2 tygodnie.	1. Badania przy kwalifikacji 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2) ocena i potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR) - dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) oraz INR lub czasu protrombinowego (PT) – dla <i>triflurydyny z typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>frukwintynibu</i>; 9) oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>; 10) elektrokardiogram (EKG);

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>irynotekaniem</i>. <i>Niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> nie mogą być zastosowane jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG. 3) <i>triflurydyna z typiracylem w drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii</i> po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na <i>fluoropirymidynie</i>, <i>oksaliplatynie</i> i <i>irynotekanie</i>, lekach anty-VEGF lub anty-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 z typiracylem</i> z powodu RJG. <i>Triflurydyna z typiracylem</i> może być zastosowana w monoterapii albo w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>. 4) <i>frukwintynib w monoterapii w trzeciej albo kolejnych liniach chemioterapii</i> po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na <i>fluoropirymidynie</i>, <i>oksaliplatynie</i> i <i>irynotekanie</i>, lekach anty-VEGF, lekach anty-EGFR oraz <i>triflurydnie z typiracylem</i> (w monoterapii albo w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>) lub <i>regorafenibie</i> lub w przypadku braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego	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>. 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. 1.3. triflurydyna z typiracylem Zalecana dawka początkowa <i>triflurydyny z typiracylem</i> to 35 mg/m² powierzchni ciała podawana dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta zgodnie z ChPL. 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. 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. Gdy <i>triflurydyna z typiracylem</i> jest stosowana w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>, dawka	11) pomiar ciśnienia tętniczego – dla <i>triflurydyny z typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>frukwintynibu</i>; 12) badanie ogólne moczu – dla <i>triflurydyny z typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>frukwintynibu</i>; 13) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 14) badanie TK jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej; inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej; 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); 16) badanie TK lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych, w celu wykluczenia przerzutów; 17) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>; 7) elektrokardiogram (EKG) – dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>;
--	---	--

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 3) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 4) niemożliwe radykalne leczenie miejscowe; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.	<i>bewacyzumabu</i> wynosi 5 mg/kg mc., podawana raz na 2 tygodnie (dzień 1. i 15. cyklu powtarzanego w rytmie 28 dni). 1.4. frukwintynib Zalecana dawka <i>frukwintynibu</i> wynosi 5 mg (jedna kapsułka 5 mg) raz na dobę przyjmowana 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. 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. 2. Modyfikacje dawkowania Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych powyżej dawek zgodnie z aktualną ChPL poszczególnych leków.	8) pomiar ciśnienia tętniczego – dla <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> i <i>frukwintynibem</i>; 9) badanie ogólne moczu – dla <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> i <i>frukwintynibem</i>. W przypadku leczenia: 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; 2) <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i> w monoterapii lub w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>frukwintynibem</i> powyższe badania wykonuje się przed każdym cyklem leczenia. Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii, badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia 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. 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. Badania wykonuje się: 1) w przypadku <i>pembrolizumabu</i>, <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>, <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> w monoterapii lub
---	--	---

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. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. pembrolizumabem, niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem 1) potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR); 2) brak leczenia glikokortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca; 3) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego. 2. Określenie czasu leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby w trakcie leczenia oceniona na podstawie aktualnych kryteriów klasyfikacji RECIST. W przypadku terapii <i>pembrolizumabem</i> albo <i>niwolumabem</i> z <i>ipilimumabem</i>, w sytuacji wątpliwej klinicznie możliwe jest kontynuowanie		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. 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. 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: – całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie, – stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD), – całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, 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; 1) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej
--	--	---

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.		lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).
--	--	---