

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</i> w skojarzeniu z <i>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 pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA	1. Dawkowanie 1.1. <i>pembrolizumab</i> 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. <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> w pierwszej linii leczenia Leczenie składa się z fazy indukującej oraz fazy podtrzymującej: 1) w fazie indukującej (leczenie skojarzone) zalecane dawkowanie wynosi: <i>niwolumab</i> w dawce 240 mg 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	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</i> z <i>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);

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. 3) <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> w drugiej albo kolejnej linii leczenia systemowego 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>irynotekaniem</i>. <i>Niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> nie mogą być zastosowane, jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG. 4) <i>triflurydyna</i> z <i>typiracylem</i> w drugiej albo kolejnej linii chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na <i>fluoropirymidynie</i>, <i>oksaliplatynie</i> i <i>irynotekanie</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>. 5) <i>frukwintynib</i> w monoterapii w trzeciej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na <i>fluoropirymidynie</i>, <i>oksaliplatynie</i> i <i>irynotekanie</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 w przypadku braku możliwości zastosowania wymienionych	240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie. 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. <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> 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. 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>	11) pomiar ciśnienia tętniczego – dla <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>frukwintynibu</i>; 12) badanie ogólne moczu – dla <i>triflurydyny</i> z <i>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>;
---	---	--

metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego 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 umożliwiająca 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);	w monoterapii w fazie podtrzymującej np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni. 1.4. triflurydyna z typiracylem Zalecana dawka początkowa <i>triflurydyny</i> z <i>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</i> z <i>typiracylem</i> np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnego cyklu nie może być dłuższy niż 8 tygodni. Gdy <i>triflurydyna</i> z <i>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). 1.5. frukwintynib	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
---	--	---

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. 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.	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.	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
--	---	--

W przypadku terapii <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> 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 <i>pembrolizumabem</i> albo <i>niwolumabem</i> z <i>ipilimumabem</i>, 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.		lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).
--	--	---