

Program lekowy

Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego

(ICD-10 C 18 – C20)

przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab

Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab

I. Kryteria kwalifikacji

- 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
- 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
- 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
- 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;
- 5) wcześniejsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;
- 6) potwierdzona obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;
- 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
- 8) stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
- 9) wiek powyżej 18. roku życia;
- 10) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$,
 - bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
 - stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$;
- 11) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
 - stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
 - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
 - stężenie kreatyniny w granicach normy;
- 12) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;
- 13) wykluczenie ciąży;

14) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);

15) przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu – niżej wymienione – nieobecne:

- nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (chorzy kwalifikowani do leczenia bewacyzumabem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),
- czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
- niestabilne nadciśnienie tętnicze,
- niestabilna choroba niedokrwienna serca,
- naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
- wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
- stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
- stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (dopuszczalne jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej),
- niegojące się rany,
- zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,
- białkomocz (z wyjątkiem stopnia 1 wg CTCAE),
- alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez bewacyzumabu).

II. Określenie czasu leczenia w programie

Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.

III. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakikolwiek składnik chemioterapii;
- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne klinicznie działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE;
- 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

IV. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej

- 1) Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 3) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.
- 4) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem

V. Schemat dawkowania leku w programie

Bewacyzumab - 5 mg/kg masy ciała dożylnie (schematy FOLFIRI) we wlewie trwającym 30-90 minut (dzień 1.) wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI:

- 1) irynotekan 180 mg/m² dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut – dzień 1.;
- 2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m² lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.i 2.;
- 3) fluorouracyl 400 mg/m² dożylnie we wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m² we wlewie trwającym 22 godziny – dzień 1. i 2.

Chemioterapia według schematu FOLFIRI – stosowana w odstępach 14-dniowych.

Bewacyzumab – stosowany w odstępach 14-dniowych (lek nie może być stosowany w monoterapii).

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie bewacyzumabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.

Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

VI. Badania przy kwalifikacji do leczenia

- 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;
- 2) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI;
- 3) morfologia krwi z rozmazem;
- 4) oznaczenie stężenia:
 - a) mocznika,
 - b) kreatyniny,
 - c) bilirubiny– w surowicy;

- 5) oznaczenie aktywności:
 - a) transaminaz (AspAT, ALAT),
 - b) dehydrogenazy mleczanowej (LDH)
– w surowicy;
- 6) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT);
- 7) oznaczenie INR;
- 8) badanie ogólne moczu;
- 9) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;
- 10) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;
- 11) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;
- 12) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;
- 13) EKG;
- 14) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 15) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

VII. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

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

Badanie morfologii krwi, oznaczenie stężenia kreatyniny oraz pomiar ciśnienia tętniczego wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, a pozostałe badania przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia. Badania należy zawsze wykonać w przypadku wskazań klinicznych.

VIII. Monitorowanie skuteczności leczenia

- 1) badanie KT odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych;

- 2) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;
- 3) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się:

- 1) nie rzadziej niż w odstępach 12-tygodniowych z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia;
- 2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby;
- 3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych.

Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.

Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy IV. pkt. 1) powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.

IX. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
- 4) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy IV pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.

Leczenie drugiej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab

I. Kryteria kwalifikacji

Leczenie drugiej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab – wyłącznie u chorych, którzy nie otrzymali wymienionego leku podczas pierwszej linii leczenia.

Chemioterapia według schematu FOLFOX-4 z bewacyzumabem w przypadku chorych, którzy otrzymali irynotekan w pierwszej linii leczenia zaawansowanego nowotworu. Do leczenia nie mogą być kwalifikowani chorzy, którzy otrzymali oksaliplatynę podczas uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej (kryterium wyłączenia).

Kryteria kwalifikowania – stan sprawności w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO oraz:

- 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
- 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
- 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
- 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
- 9) wiek powyżej 18. roku życia;
- 10) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$,
 - bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
 - stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$;
- 11) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
 - stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
 - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,

- stężenie kreatyniny w granicach normy;

13) wykluczenie ciąży;

14) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);

15) przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu – niżej wymienione – nieobecne:

- nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (chorzy kwalifikowani do leczenia bewacyzumabem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),
- czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
- niestabilne nadciśnienie tętnicze,
- niestabilna choroba niedokrwienna serca,
- naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
- wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
- stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
- stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (dopuszczalne jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej),
- niegojące się rany,
- zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,
- białkomocz (z wyjątkiem stopnia 1 wg CTCAE),
- alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez bewacyzumabu).

II. Określenie czasu leczenia w programie

Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.

III. Kryteria wyłączenia z programu

1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakikolwiek składnik chemioterapii;

- 2) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- 4) utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE;
- 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

IV. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej

- 1) Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
- 3) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.
- 4) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem

V. Schemat dawkowania leku w programie

Bewacyzumab – 10 mg/kg masy ciała dożylnie (schemat FOLFOX-4) we wlewie trwającym 30-90 minut (dzień 1.) wraz z chemioterapią według schematu FOLFOX-4:

- 1) oksaliplatyna 85 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.;
- 2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m² powierzchni ciała lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) dożylnie we wlewie 2 godziny – dzień 1. i 2.;
- 3) fluorouracyl 400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22 godziny – dzień 1. i 2. (całkowita dawka fluorouracylu – 2000 mg/m² powierzchni ciała w ciągu 48 godzin).

Bewacyzumab – stosowany w odstępach 14-dniowych (lek nie może być stosowany w monoterapii).

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Jeżeli przerwano stosowanie bewacyzumabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.

W uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można

zredukować dawkę oksaliplatyny do 65 mg/m² powierzchni ciała, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).

Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

VI. Badania przy kwalifikacji do leczenia

- 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;
- 2) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI;
- 3) morfologia krwi z rozmazem;
- 4) oznaczenie stężenia:
 - a) mocznika,
 - b) kreatyniny,
 - c) bilirubiny– w surowicy;
- 5) oznaczenie aktywności:
 - a) transaminaz (AspAT, AlAT),
 - b) dehydrogenazy mleczanowej (LDH)– w surowicy;
- 6) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT);
- 7) oznaczenie INR;
- 8) badanie ogólne moczu;
- 9) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;
- 10) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;
- 11) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;
- 12) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;
- 13) EKG;
- 14) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 15) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

VII. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia:
 - a) kreatyniny,

- b) bilirubiny
 - w surowicy;
- 3) oznaczenie aktywności:
 - a) transaminaz (AspAT, ALAT),
 - b) fosfatazy alkalicznej
 - w surowicy;
- 4) badanie ogólne moczu;
- 5) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 6) inne badanie w razie wskazań klinicznych.

Badanie morfologii krwi, oznaczenie stężenia kreatyniny oraz pomiar ciśnienia tętniczego wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, a pozostałe badania przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia. Badania należy zawsze wykonać w przypadku wskazań klinicznych.

VIII. Monitorowanie skuteczności leczenia

- 1) badanie KT odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych;
- 2) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;
- 3) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się:

- 1) nie rzadziej niż w odstępach 12-tygodniowych z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia;
- 2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby;
- 3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych.

Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.

Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy IV. pkt. 1) powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.

IX. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

4) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy IV pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.