

Załącznik B.53.

LECZENIE WYSOKO ZRÓŻNICOWANEGO NOWOTWORU NEUROENDOKRYNNEGO TRZUSTKI (ICD-10 C25.4)**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki ewerolimusem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (stopień G1 lub G2 według klasyfikacji WHO z 2010 roku); 2) nowotwór w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym (IIIB i IV); 3) zaawansowanie uniemożliwiające radykalne leczenie metodami chirurgicznymi; 4) udokumentowana progresja choroby w ciągu 12 miesięcy do włączenia do programu; 5) odpowiednia czynność szpiku kostnego i parametrów krzepnięcia krwi: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$, b) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10 g/dl, d) międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) czasu protrombinowego w granicach 0,85-1,15; 6) odpowiednia czynność nerek i wątroby (stosowanie ewerolimusu nie jest zalecane u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby – C według czynnościowej skali Child-Pugh); 7) stała i na właściwym poziomie kontrola glukozy, cholesterolu oraz trójglicerydów; 	<p>1. Dawkowanie ewerolimusu</p> <p>Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do momentu, gdy obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności. W przypadku pominięcia dawki nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.</p> <p>1.1. Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane</p> <p>W przypadku wystąpienia poważnych lub niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych może zajść konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania (np. przez tydzień) ewerolimusu, a następnie rozpoczęcie podawania od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, wówczas sugerowana dawka wynosi 5 mg na dobę.</p> <p>1.2. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 7,5 mg na dobę; 2) umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 5 mg na dobę; 	<p>1. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki ewerolimusem</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie histopatologiczne oraz ocena stopnia złośliwości; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie stężenia kreatyniny; 7) oznaczenie stężenia glukozy; 8) oznaczenie stężenia cholesterolu; 9) oznaczenie stężenia trójglicerydów; 10) RTG klatki piersiowej, RTG/KT klatki piersiowej lub KT/USG jamy brzusznej w zależności od umiejscowienia przerzutów oraz możliwości przeprowadzenia oceny wymiarów leczonych zmian w celu określenia odpowiedzi; 11) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym. <p>1.2. Monitorowanie leczenia ewerolimusem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania wykonywane co miesiąc: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej, c) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, d) oznaczenie stężenia bilirubiny, e) oznaczenie stężenia kreatyniny,

<p>8) stan sprawności 0-2 według klasyfikacji ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) lub WHO;</p> <p>9) możliwość określenia wymiarów zmian chorobowych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors);</p> <p>10) wiek powyżej 18 roku życia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie ewerolimusem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych, które w ocenie lekarza lub chorego uniemożliwiają dalsze stosowanie leku.</p> <p>1.3. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nisko zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnny trzustki; 2) embolizacja tętnicy wątrobowej w ciągu 6 miesięcy do włączenia do programu; 3) krioablacja bądź ablacja falami o częstotliwości radiowej przerzutów w wątrobie w ciągu 2 miesięcy do włączenia do programu; 4) ciężkie lub niekontrolowane (w ocenie lekarza prowadzącego) choroby towarzyszące (w tym – poważne zakażenia, niewydolność wątroby w stopniu C według skali Child-Pugh, niekontrolowana hiperglikemia, hipercholesterolemia i hipertrójglicydemia, nasiloną niewydolność nerek); 5) wcześniejsze leczenie inhibitorem mTOR. <p>2. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki sunitynibem</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek powyżej 18 lat; 2) potwierdzone patomorfologicznie rozpoznanie nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego (stopień G1 lub G2) nowotworu neuroendokrynnego trzustki (według 	<p>3) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) stanowią przeciwwskazanie do stosowania ewerolimusu.</p> <p>Jeśli w trakcie leczenia stan wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) ulegnie zmianie, dawkowanie należy dostosować. Leczenie powinno być kontynuowane do stwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowanych toksyczności.</p> <p>2. Dawkowanie sunitynibu</p> <p>Zalecana dawka sunitynibu wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.</p> <p>Możliwe jest stopniowe dokonywanie zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji.</p>	<p>f) oznaczenie stężenia glukozy,</p> <p>g) oznaczenie stężenia cholesterolu,</p> <p>h) oznaczenie stężenia trójglicerydów;</p> <p>2) badania wykonywane co 3 kursy leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) wybór metody obrazowania w zależności od wykorzystanej przy kwalifikacji do programu. <p>2. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki sunitynibem</p> <p>2.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) patomorfologiczne rozpoznanie nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego (stopień G1 lub G2) nowotworu neuroendokrynnego trzustki (według klasyfikacji WHO z 2010 r.); 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 4) oznaczenie stężenia mocznika; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH); 10) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych; 11) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 12) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej; 13) badanie elektrokardiograficzne (EKG); 14) pomiar ciśnienia tętniczego; 15) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>2.2. Monitorowanie leczenia sunitynibem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania wykonywane co 6 tygodni: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem,
--	---	---

<p>klasyfikacji WHO z 2010 roku) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami;</p> <ol style="list-style-type: none">3) udokumentowana progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do programu, określona według kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors);4) możliwość obiektywnej oceny wielkości zmian w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;5) sprawność w stopniach 0 lub 1 według skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group);6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;7) prawidłowa czynność narządów określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:<ol style="list-style-type: none">a) wyniki badań czynności wątroby:<ul style="list-style-type: none">– stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),– aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:<ul style="list-style-type: none">– liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$,– bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,– stężenie hemoglobiny większe lub równe $9,0 \text{ g/dl}$;8) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;9) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		<ol style="list-style-type: none">b) oznaczenie stężenia hemoglobiny,c) oznaczenie stężenia kreatyniny,d) oznaczenie stężenia bilirubiny,e) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej,f) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,g) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej,h) EKG; <ol style="list-style-type: none">2) badania wykonywane nie rzadziej niż co 12 tygodni:<ol style="list-style-type: none">a) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru,b) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT,c) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. <p>Ww. badania obrazowe wykonuje się również w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST lub CHOI.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze raka neuroendokrynnego trzustki (SMPT-Rak neuroendokrynnego trzustki), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia. <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>
---	--	---

2.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

2.3. Kryteria wyłączenia pacjenta z programu

- 1) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;
- 4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;
- 5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia;
- 6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.