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**
1. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki ewerolimusem **1.1. Kryteria kwalifikacji** 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: a) liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/mm^3$, b) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/mm^3$, 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	**1. Dawkowanie ewerolimusu** 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. **1.1. Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane** 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. **1.2. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:** 1) łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 7,5 mg na dobę;	**1. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki ewerolimusem** **1.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia** 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. **1.2. Monitorowanie leczenia ewerolimusem** 1) badania wykonywane co miesiąc: a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej, c) oznaczenie aktywności aminotransferazy

skali Child-Pugh);
7) stała i na właściwym poziomie kontrola glukozy, cholesterolu oraz trójglicerydów;
8) stan sprawności 0-2 według klasyfikacji ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) lub WHO;
9) możliwość określenia wymiarów zmian chorobowych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors);
10) wiek powyżej 18 roku życia.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie ewerolimusem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych, które w ocenie lekarza lub chorego uniemożliwiają dalsze stosowanie leku.

1.3. Kryteria wyłączenia

1) nisko zróżnicowany nowotwór neuroendokrynny 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 hipertrójglicerydemia, nasilona niewydolność nerek);
5) wcześniejsze leczenie inhibitorem mTOR.

2. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu

2) umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 5 mg na dobę;
3) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) stanowią przeciwwskazanie do stosowania ewerolimusu.

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.

2. Dawkowanie sunitynibu

Zalecana dawka sunitynibu wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.

Możliwe jest stopniowe dokonywanie zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji.

asparaginianowej,
d) oznaczenie stężenia bilirubiny,
e) oznaczenie stężenia kreatyniny,
f) oznaczenie stężenia glukozy,
g) oznaczenie stężenia cholesterolu,
h) oznaczenie stężenia trójglicerydów;

2) badania wykonywane co 3 kursy leczenia:
a) wybór metody obrazowania w zależności od wykorzystanej przy kwalifikacji do programu.

2. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki sunitynibem

2.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia

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.

neuroendokrynnego trzustki sunitynibem **2.1. Kryteria kwalifikacji** 1) wiek powyżej 18 lat; 2) potwierdzone patomorfologicznie rozpoznanie nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego (stopień G1 lub G2) nowotworu neuroendokrynnego trzustki (według klasyfikacji WHO z 2010 roku) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami; 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: a) wyniki badań czynności wątroby: – 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:		Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. **2.2. Monitorowanie leczenia sunitynibem** 1) badania wykonywane co 6 tygodni: a) morfologia krwi z rozmazem, 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; 2) badania wykonywane nie rzadziej niż co 12 tygodni: 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. Ww. badania obrazowe wykonuje się również w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST lub CHOI. **3. Monitorowanie programu** 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;

– liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/mm^3$, – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/mm^3$, – stężenie hemoglobiny większe lub równe 9,0 g/dl; 8) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie; 9) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. **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.		2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze raka neuroendokrynnego trzustki (SMPT-Rak neuroendokrynny trzustki), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia. Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.