

Załącznik B.89.

LECZENIE EWEROLIMUSEM CHORYCH NA STWARDNIENIE GUZOWATE Z NIEKWALIFIKUJĄCYMI SIĘ DO LECZENIA OPERACYJNEGO GUZAMI PODWYŚCIÓŁKOWYMI OLBRZYMIOKOMÓRKOWYMI (SEGA) ICD-10 Q85.1

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia ewerolimusem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1) Stwardnienie guzowate potwierdzone badaniem genetycznym (geny TSC1, TSC2) lub pewne rozpoznanie klinicznie stwardnienia guzowatego według zmodyfikowanych kryteriów diagnostycznych (Northrup H et al. <i>Pediatr Neurol.</i> 2013;49:243-54).</p> <p>Kryteria większe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. angiofibroma twarzy (≥ 3) lub płaskie włókniaki głowy; 2. atraumatyczne włókniaki okołopaznokciowe (≥ 2); 3. znamiona bezbarwne (≥ 3, o średnicy co najmniej 5 mm); 4. ogniska skóry szagrynowej; 5. mnogie hamartoma siatkówki; 6. guzki korowe mózgu (Cortical dysplasias / tubers lub migration lines); 7. guzki podwyściółkowe mózgu; 8. gwiazdzia podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA); 9. mięśniak prążkowanokomórkowy serca 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie jest ustalane indywidualnie na podstawie obliczonej powierzchni ciała (pc.) za pomocą wzoru Dubois'a, gdzie masa (m) wyrażona jest w kilogramach i wzrost (l) w centymetrach:</p> $pc. = (m^{0,425} \times l^{0,725}) \times 0,007184$ <p>Zalecana dawka początkowa ewerolimusu w leczeniu pacjentów z SEGA wynosi 4,5 mg/m² pc. Aby osiągnąć pożądaną dawkę można połączyć różne dawki tabletek produktu leczniczego ewerolimus.</p> <p>Minimalne stężenie ewerolimusu we krwi pełnej należy oceniać po około 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Dawkę należy ustalić w taki sposób, aby osiągnąć minimalne stężenie 5 do 15 ng/ml. Dawkę można zwiększyć, aby osiągnąć większe stężenie minimalne w obrębie zakresu docelowego, aby osiągnąć maksymalną skuteczność w zależności od tolerancji.</p> <p>Objętość SEGA należy ocenić po około 3 miesiącach leczenia ewerolimusem z uwzględnieniem kolejnych zmian dawki biorąc pod uwagę zmiany objętości SEGA,</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie genetyczne – geny TSC1, TSC2 w przypadku gdy rozpoznanie było ustalane na podstawie badania genetycznego. 2) Badanie morfologii krwi z rozmazem. 3) Badania biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) aktywność transaminaz wątrobowych, b) stężenie bilirubiny, c) stężenie kreatyniny, d) stężenie glukozy, e) stężenie lipidów na czczo. 4) Serologiczne markery zakażenia HBV i HCV. 5) Rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa głowy. 6) Test ciążowy wg wskazań i zaleceń lekarza. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Badanie głowy metodą rezonansu magnetycznego w 12 i 24 tygodniu oraz w 12-tym miesiącu od rozpoczęcia leczenia, a następnie co każde kolejne 12 miesięcy oraz zawsze w sytuacji

<p>(rhabdomyoma);</p> <p>10. lymphangioleiomyomatoza (LAM - lymphangioleiomyomatosis);</p> <p>11. naczyniakomięśniakotłuszczaki (angiomyolipoma) nerek.</p> <p>Kryteria mniejsze:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. mnogie ubytki szkliwa (>3); 2. włókniaki jamy ustnej (≥2); 3. hamartoma o pozanerkowej lokalizacji; 4. zmiany w siatkówce oka (retinal achromic patch); 5. plamy na skórze typu „confetti” ; 6. mnogie torbiele nerek. <p>Rozpoznanie stwardnienia guzowatego jest pewne, gdy spełnione są 2 duże kryteria lub 1 duże i ≥ 2 kryteria mniejsze.</p> <p>2) Obecność przynajmniej jednej zmiany SEGA, potwierdzona w badaniu MRI lub CT, niekwalifikującej się do leczenia chirurgicznego według opinii zespołu złożonego z onkologa i neurochirurga lub neurologa i neurochirurga.</p> <p>3) Zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według RECIST.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, są kwalifikowani pacjenci uprzednio leczeni ewerolimusem w ramach innego sposobu finansowania terapii do czasu zakontraktowania przedmiotowego programu przez oddziały NFZ.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>odpowiednie stężenie minimalne i tolerancję.</p> <p>Jeśli osiągnięto stałą dawkę, u pacjentów ze zmienną powierzchnią ciała minimalne stężenia należy monitorować co 3 do 6 miesięcy, a u pacjentów ze stałą powierzchnią ciała co 6 do 12 miesięcy, przez cały okres leczenia.</p> <p>Sposób podawania: Ewerolimus musi być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez. Ewerolimus w postaci tabletek połyka się w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani rozgryzać. Jeżeli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, lek można całkowicie rozpuścić w szklance z wodą (około 30 ml) mieszając delikatnie, tuż przed przyjęciem leku. Po wypiciu zawiesiny, wszelkie pozostałości muszą być ponownie rozpuszczone w takiej samej ilości wody i następnie wypite.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjmując kolejną dawkę o zwykłej porze.</p> <p>Zalecenia dotyczące monitorowania stężenia terapeutycznego, dostosowania dawki ewerolimusu i postępowania w przypadku specjalnych grup pacjentów, oraz wystąpienia działań niepożądanych oraz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte są w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>podejrzenia progresji choroby.</p> <p>2) Oznaczenie stężenia ewerolimusu we krwi za pomocą atestowanej metody: po 2 tygodniach leczenia, a następnie po wszelkich zmianach dawki ewerolimusu bądź po rozpoczęciu podawania lub zmianie dawkowania podawanych równocześnie induktorów lub inhibitorów CYP3A4.</p> <p>3) Co 4 tygodnie leczenia ewerolimusem, począwszy od 4 tygodnia leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) badanie morfologii krwi z rozmazem, b) podstawowe badania biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> – aktywność transaminaz wątrobowych, – stężenie bilirubiny, – stężenie kreatyniny, – stężenie glukozy, – lipidogram na czczo. <p>4) Badanie czynnościowe i RTG płuc w przypadku wystąpienia objawów ze strony dróg oddechowych.</p> <p>5) Posiew pobranego materiału i/lub badania serologiczne krwi (plwocina, wymaz z jamy ustnej i gardła, wymaz z rany itd.) w przypadku podejrzenia czynnego zakażenia grzybiczego, wirusowego lub bakteryjnego.</p> <p>6) Oznaczenie poziomu DNA/RNA wirusa zapalenia wątroby typu B/C oraz poziomu przeciwciał w przypadku podejrzenia zakażenia lub reaktywacji zakażenia.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych</p>
---	---	--

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

3. Kryteria wyłączenia

1) Pacjenci kwalifikujący się wg zespołu złożonego z onkologa i neurochirurga lub neurologa i neurochirurga do zabiegu chirurgicznego związanego z SEGA.

2) Istotne zaburzenia hematologiczne, zaburzenia wątroby lub nerek (poziom aktywności transaminaz $>2.5x$ górna granica normy lub stężenie bilirubiny w osoczu $>1.5x$ górna granica normy lub stężenie kreatyniny w surowicy $>1.5x$ górna granica normy, stężenie hemoglobiny < 9 g/dl, liczba płytek krwi $<80\ 000/\text{mm}^3$, całkowita liczba neutrofilów $<1\ 000/\text{mm}^3$).

3) Trwające lub aktywne zakażenie w chwili włączenia do programu.

4) Chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C.

5) Zabieg chirurgiczny (polegający na otwarciu jamy ciała lub wymagający założenia szwów) w ciągu miesiąca poprzedzającego rozpoczęcie leczenia.

6) Niekontrolowana hiperlipidemia: stężenie cholesterolu na czczo w surowicy >300 mg/dl i stężenie triglicerydów na czczo >2.5 x górna granica normy.

7) Niekontrolowana cukrzyca, zdefiniowana jako $\text{HbA1c} > 8\%$.

8) Chorzy ze stwierdzoną nadwrażliwością na everolimus lub inne analogi rapamycyny (syrolimus, temsyrolimus) lub

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 Narodowy Fundusz Zdrowia.

<p>substancje pomocnicze preparatu.</p> <p>9) Chore w ciąży lub karmiące piersią.</p> <p>10) Nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria).</p> <p>11) Progresja choroby w trakcie stosowania leku udokumentowana badaniem MRI głowy wykonywanym w 12 i 24 tygodniu oraz w 12-tym miesiącu od rozpoczęcia leczenia, a następnie co każde kolejne 12 miesięcy oraz zawsze w sytuacji podejrzenia progresji choroby (oceniana według skali RECIST).</p> <p>12) Wystąpienie w trakcie terapii inwazyjnego zakażenia grzybiczego</p> <p>13) Brak współpracy w zakresie leczenia ze świadczeniobiorcą lub jego prawnymi opiekunami.</p>		
--	--	--