

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

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p><b>1. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki ewerolimusem</b></p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne rozpoznanie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (stopień G1 lub G2 według klasyfikacji WHO z 2010 roku);</li> <li>2) nowotwór w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym (IIIB i IV);</li> <li>3) zaawansowanie uniemożliwiające radykalne leczenie metodami chirurgicznymi;</li> <li>4) udokumentowana progresja choroby w ciągu 12 miesięcy do włączenia do programu;</li> <li>5) odpowiednia czynność szpiku kostnego i parametrów krzepnięcia krwi: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) liczba płytek krwi większa lub równa <math>10^5/\text{mm}^3</math>,</li> <li>b) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li> <li>c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10 g/dl,</li> <li>d) międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) czasu protrombinowego w granicach 0,85-1,15;</li> </ol> </li> <li>6) odpowiednia czynność nerek i wątroby (stosowanie ewerolimusu nie jest zalecane u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby – C według czynnościowej</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie ewerolimusu</b></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><b>1.1. Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane</b></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><b>1.2. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 7,5 mg na dobę;</li> </ol>	<p><b>1. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki ewerolimusem</b></p> <p><b>1.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie histopatologiczne oraz ocena stopnia złośliwości;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>6) oznaczenie stężenia kreatyniny;</li> <li>7) oznaczenie stężenia glukozy;</li> <li>8) oznaczenie stężenia cholesterolu;</li> <li>9) oznaczenie stężenia trójglicerydów;</li> <li>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;</li> <li>11) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ol> <p><b>1.2. Monitorowanie leczenia ewerolimusem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania wykonywane co miesiąc: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej,</li> <li>c) oznaczenie aktywności aminotransferazy</li> </ol> </li> </ol>

<p>skali Child-Pugh);</p> <p>7) stała i na właściwym poziomie kontrola glukozy, cholesterolu oraz trójglicerydów;</p> <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><b>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</b></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><b>1.3. Kryteria wyłączenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nisko zróżnicowany nowotwór neuroendokrynną trzustki;</li> <li>2) embolizacja tętnicy wątrobowej w ciągu 6 miesięcy do włączenia do programu;</li> <li>3) krioablacja bądź ablacja falami o częstotliwości radiowej przerzutów w wątrobie w ciągu 2 miesięcy do włączenia do programu;</li> <li>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);</li> <li>5) wcześniejsze leczenie inhibitorem mTOR.</li> </ol> <p><b>2. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2) umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 5 mg na dobę;</li> <li>3) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) stanowią przeciwwskazanie do stosowania ewerolimusu.</li> </ol> <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><b>2. Dawkowanie sunitynibu</b></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>asparaginianowej,</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>d) oznaczenie stężenia bilirubiny,</li> <li>e) oznaczenie stężenia kreatyniny,</li> <li>f) oznaczenie stężenia glukozy,</li> <li>g) oznaczenie stężenia cholesterolu,</li> <li>h) oznaczenie stężenia trójglicerydów;</li> </ol> <p>2) badania wykonywane co 3 kursy leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wybór metody obrazowania w zależności od wykorzystanej przy kwalifikacji do programu.</li> </ol> <p><b>2. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki sunitynibem</b></p> <p><b>2.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) patomorfologiczne rozpoznanie nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego (stopień G1 lub G2) nowotworu neuroendokrynnego trzustki (według klasyfikacji WHO z 2010 r.);</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</li> <li>4) oznaczenie stężenia mocznika;</li> <li>5) oznaczenie stężenia kreatyniny;</li> <li>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>9) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH);</li> <li>10) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</li> <li>11) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>12) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej;</li> <li>13) badanie elektrokardiograficzne (EKG);</li> <li>14) pomiar ciśnienia tętniczego;</li> <li>15) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</li> </ol>
---	---	---

## 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.

**Monitorowanie leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 3. pkt. 1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.**

- 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 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.

## 3. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej

## 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;
- 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.
- 3) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 3. pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

<ol style="list-style-type: none"><li>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.</li><li>2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</li><li>3) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.</li><li>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.</li></ol>		
---	--	--