Załącznik B.53.

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

|  |
| --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKUW 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:
6. liczba płytek krwi większa lub równa 105/mm3,
7. bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa 1500/mm3,
8. stężenie hemoglobiny większe lub równe 10 g/dl,
9. międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) czasu protrombinowego w granicach 0,85-1,15;
10. odpowiednia czynność nerek i wątroby (stosowanie ewerolimusu nie jest zalecane u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby – C według czynnościowej skali Child-Pugh);
11. stała i na właściwym poziomie kontrola glukozy, cholesterolu oraz trójglicerydów;
12. stan sprawności 0-2 według klasyfikacji ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) lub WHO;
13. możliwość określenia wymiarów zmian chorobowych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors);
14. 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 neuroendokrynnego trzustki sunitynibem** * 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:1. 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,
2. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,
3. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
	* liczba płytek krwi większa lub równa 105/mm3,
	* bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa 1500/mm3,
	* stężenie hemoglobiny większe lub równe 9,0 g/dl;
4. czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;
5. nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.* 1. **Określenie czasu leczenia w programie**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z  kryteriami wyłączenia.* 1. **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**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.
 | 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. **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. **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:**
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;
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.1. **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. | **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:1. morfologia krwi z rozmazem,
2. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej,
3. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,
4. oznaczenie stężenia bilirubiny,
5. oznaczenie stężenia kreatyniny,
6. oznaczenie stężenia glukozy,
7. oznaczenie stężenia cholesterolu,
8. oznaczenie stężenia trójglicerydów;

2) badania wykonywane co 3 kursy leczenia:1. wybór metody obrazowania w zależności od wykorzystanej przy kwalifikacji do programu.
2. **Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki sunitynibem**
	1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia**
3. patomorfologiczne rozpoznanie nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego (stopień G1 lub G2) nowotworu neuroendokrynnego trzustki (według klasyfikacji WHO z  2010 r.);
4. morfologia krwi z rozmazem;
5. oznaczenie stężenia hemoglobiny;
6. oznaczenie stężenia mocznika;
7. oznaczenie stężenia kreatyniny;
8. oznaczenie stężenia bilirubiny;
9. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
10. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
11. oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH);
12. inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;
13. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
14. badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej;
15. badanie elektrokardiograficzne (EKG);
16. pomiar ciśnienia tętniczego;
17. inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.* 1. **Monitorowanie leczenia sunitynibem**
1. badania wykonywane co 6 tygodni:
2. morfologia krwi z rozmazem,
3. oznaczenie stężenia hemoglobiny,
4. oznaczenie stężenia kreatyniny,
5. oznaczenie stężenia bilirubiny,
6. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej,
7. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,
8. oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej,
9. EKG;
10. badania wykonywane nie rzadziej niż co 12 tygodni:
11. badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru,
12. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT,
13. 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.**1. **Monitorowanie programu**
2. przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;
3. 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.
4. 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. |