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: 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. |