

Załącznik B.155.

LECZENIE CHORYCH Z NERWIAKOWŁÓKNIAKAMI SPLOTOWATYMI W PRZEBIEGU NEUROFIBROMATOZY TYPU 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu prowadzona jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Nerwiakowłókniaków Splotowatych u Chorych z Neurofibromatozą Typu 1 (NF1), powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. W programie finansuje się leczenie następującymi substancjami: 1) <i>selumetynib</i>; <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek: ≥ 3 i ≤ 18 r.ż.; 2) powierzchnia ciała $\geq 0,55\text{m}^2$; 3) zdolność do połykania całych kapsułek bez niszczenia ich otoczki i wysypywania zawartości; 4) potwierdzone klinicznie lub molekularnie rozpoznanie NF-1 zgodnie z najnowszymi kryteriami konferencji konsensusu NIH-88; 5) objawowy tj. powodujący istotne objawy kliniczne wymagające interwencji medycznej lub zagrożenie dla zdrowia lub życia, nieoperacyjny nerwiakowłókniak splotowaty (PN) co najmniej 3 cm w jednym wymiarze, którego nie można całkowicie usunąć chirurgicznie bez ryzyka	1. Dawkowanie Zalecana dawka <i>selumetynibu</i> wynosi 25mg/m^2 powierzchni ciała, przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin). Dawka jest ustalana indywidualnie na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2) i zaokrąglana do najbliższej dostępnej wartości dawki 5 mg lub 10 mg (do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg). Dopuszczalne jest zmniejszenie zalecanej dawki zgodnie z aktualną ChPL. Każdy cykl leczenia trwa 28 dni.	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 1) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej; 2) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginowej; 3) oznaczenie stężenia albuminy; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) ocena aktywności kinazy fosfokreatynowej; 6) oznaczenie stężenia kreatyniny; 7) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 8) ocena koagulogramu; 9) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 10) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF): a) wywiad w kierunku występowania zaburzeń czynności lewej komory serca u pacjentów z początkową wartością LVEF poniżej dolnej granicy normy (DGN); b) echokardiografia – ocena LVEF (przed rozpoczęciem leczenia LVEF powinna być wyższa niż DGN); 11) ocena wolumetryczna PN w badaniu MR (wynik nie starszy niż dwa miesiące); 12) szczegółowe badanie okulistyczne z wykluczeniem obecnej lub przebytej w przeszłości retinopatii surowiczej środkowej,

znacznych powikłań z powodu lokalizacji lub bezpośredniego sąsiedztwa ważnych życiowo struktur anatomicznych, inwazyjności lub bogatego unaczynienia, powodującego określone ryzyko chirurgiczne zabiegu. Świadczeniobiorca, który przeszedł resekcję PN może kwalifikować się do leczenia pod warunkiem, że PN nie został całkowicie wycięty i możliwa jest jego ocena wolumetryczna za pomocą badania rezonansu magnetycznego; 6) stan sprawności: a) dorośli i dzieci w wieku co najmniej 16 lat stan sprawności co najmniej 70% w skali Karnofsky’ego, b) dzieci w wieku poniżej 16 r.ż. co najmniej 70% w skali Lansky’ego; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (dalej ChPL); 8) nieobecność istotnych stanów i schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego, w oparciu o aktualną ChPL; 9) brak trwającej terapii przeciwnowotworowej niezależnie od przyczyny, w tym zwłaszcza: radioterapii, chemioterapii, terapii hormonalnej, przeciwnowotworowej immunoterapii lub terapii biologicznej; 10) nieobecność transformacji złośliwej PN do złośliwego guza osłonek nerwów obwodowych (MPNST), w PN o radiologicznych lub klinicznych cechach pobudzenia (tzw. Atypowe PN) na podstawie biopsji i badania histopatologicznego; 11) brak zmian patologicznych w dokładnym badaniu okulistycznym sugerujących odwarstwienie nabłonka		obecnej lub przebytej w przeszłości niedrożności żyły siatkówkowej oraz oceną ciśnienia śródgałkowego (IOP) i wykluczaniem niekontrolowanej jaskry; 13) pomiar wzrostu i masy dziecka z określeniem powierzchni ciała; 14) ocena ryzyka zadławienia kapsułką i zaburzeń połykania. 2. Monitorowanie 2.1. Monitorowanie leczenia pacjentów 1) ocena wolumetryczna PN w badaniu MR; 2) pomiar wzrostu i masy dziecka z określeniem powierzchni ciała (w celu dostosowania dawki leku); 3) echokardiografia - ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF); 4) ocena okulistyczna; 5) badania laboratoryjne dotyczące wątroby: a) oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej, b) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginowej, c) oznaczenie stężenia albuminy, d) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) ocena zmian skórnych i zaburzeń tkanki podskórnej; 7) ocena krzepliwości (w tym INR lub czas protrombinowy). Badania wykonuje się: 1) nie rzadziej niż co 6 cykli leczenia; 2) każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu. 2.2. Monitorowanie skuteczności terapii
---	--	--

barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED) lub centralną surowiczą retinopatię (ang. central serous retinopathy, CSR) ze zmniejszoną ostrością widzenia oraz jaskrę (nie wlicza się w to zaburzeń widzenia związanych z powikłaniami rozwoju typowych dla NF1 glejaków nerwów wzrokowych lub PN oczodołu); 12) upływanie co najmniej: a) 4 tygodni od ewentualnego leczenia farmakologicznego z powodu PN oraz ustąpienie wszystkich ostrych działań niepożądanych, b) upływanie co najmniej 6 tygodni od zastosowanej radioterapii, c) upływanie co najmniej 4 tygodni od zabiegu chirurgicznego; 13) brak przeciwwskazań do stosowania <i>selumetynibu</i>; 14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. W związku z bezpieczeństwem stosowania leczenie może zostać czasowo wstrzymane zgodnie z zapisami aktualnej ChPL. Pacjenci pełnoletni, którzy rozpoczęli leczenie w programie przed ukończeniem 18 roku życia mogą kontynuować terapię w programie	Na podstawie wyników oceny wolumetrycznej PN w badaniu MR określa się dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: 1) całkowitą odpowiedź (CR) rozumianą jako brak obecności wybranego do oceny PN; 2) odpowiedź częściową (PR) rozumianą jako zmniejszenie objętości wybranego do oceny leczenia PN o 20% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową. PR uznaje się za niepotwierdzony przy pierwszym wykryciu, potwierdzony po ponownym zaobserwowaniu w kolejnym wolumetrycznym MR; 3) chorobę stabilną (SD) rozumianą jako niewystarczającą zmianę objętości wybranego do oceny leczenia PN w stosunku do wartości wyjściowej, aby kwalifikować się do PR lub progresji choroby; 4) progresję choroby (PD) rozumianą jako zwiększenie objętości wybranego do oceny leczenia PN o 20% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową, potwierdzone w kolejnym wolumetrycznym MR; 5) jakość życia wg kwestionariusza PedsQL; 6) ocena nasilenia bólu wg NRS-11 (ang. Numerical Rating Scale) oraz PII (ang. Pain Interference Index). Dane gromadzone są w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku, określając przy tym: 1) czas do progresji (PFS); 2) całkowity odsetek odpowiedzi w programie lekowym (ORR); 3) wskaźnik wzrostu PN (ang. PN growth rate).
--	--

pod warunkiem ustalenia przewagi korzyści nad ryzykiem w ocenie lekarza prowadzącego zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz na podstawie wskaźników odpowiedzi na leczenie opisanych w pkt. 2.2 Monitorowanie skuteczności terapii.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) brak korzyści klinicznych lub progresja choroby, rozumiana jako zwiększenie objętości wybranego do oceny leczenia PN o 20% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową, potwierdzone w kolejnym wolumetrycznym MR;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na *selumetynib* lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) wystąpienie zagrażającej życiu lub nawrotowej toksyczności mimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL;
- 4) klinicznie istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub utrzymujący się stan sprawności:
 - a) niższy niż 70% według skali Karnofsky'ego w przypadku dorosłych i dzieci mających co najmniej 16 lat,
 - b) niższy niż 70% według skali Lansky'ego w przypadku dzieci poniżej 16 lat;
- 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 6) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia *selumetynibem* ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym wskaźników wymienionych w pkt. 2.2., z częstotliwością zgodną z opisem programu;
- 3) kliniczne przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

