Załącznik B.3.

**LECZENIE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKA PRZEWODU POKARMOWEGO (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| 1. **Leczenie adjuwantowe imatynibem chorych z wysokim ryzykiem nawrotu ≥ 50% wg klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy z KIT – CD117 dodatnim wynikiem, oraz leczenie paliatywne imatynibem chorych z rozsianym lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, które ma na celu zahamowanie rozwoju choroby**   **1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia imatynibem dzieci i dorosłych**   1. rozpoznanie mięsaka podścieliskowego przewodu pokarmowego potwierdzone histologicznie; 2. ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie; 3. leczenie adjuwantowe: obecność wysokiego ryzyka ≥50% nawrotu po zabiegu radykalnego usunięcia nowotworu z  KIT (CD117- dodatniego GIST żołądka, dwunastnicy, jelita cienkiego i odbytnicy, określonego według klasyfikacji AJCC-NCCN-AFIP ); czas od operacji pierwotnego GIST, a wdrożeniem leczenia uzupełniającego nie powinien przekroczyć 4 miesiące; obecność mutacji KIT lub PDGFR-α z wykluczeniem mutacji PDGFR-αD842V; 4. leczenie choroby zaawansowanej: brak możliwości wykonania resekcji lub obecność przerzutów udokumentowana na podstawie badania klinicznego lub wyników badań obrazowych; 5. obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu tomografii komputerowej; 6. stan sprawności (według klasyfikacji WHO 0-2 ); 7. prawidłowe wyniki badań czynności szpiku (liczba płytek krwi ≥75000/mm3, liczba bezwzględna neutrofili ≥1000/mm3, stężenie hemoglobiny ≥ 8.0 g/dl); 8. prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do  wątroby).   **1.2. Określenie czasu leczenia imatynibem w programie**  Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z  kryteriami wyłączenia.  **1.3. Kryteria wyłączenia z leczenia imatynibem**   1. wystąpienie objawów nadwrażliwości na imatynib; 2. nawrót GIST podczas leczenia adjuwantowego, które może trwać maksymalnie do 36 miesięcy; 3. progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatynibu do 800 mg/dobę; zwłaszcza pierwotna oporność na imatynib; u dzieci o pow. ciała do 1m2 progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatynibu dwukrotnie; 4. brak skuteczności po 4 miesiącach stosowania leku (zwiększenie sumy wielkości zmian w TK spiralnej, powyżej 20% z wyjątkiem sytuacji, gdy gęstość tych zmian jest mniejsza niż 15% w stosunku do gęstości wyjściowej, lub pojawienie się nowej/nowych zmian o wielkości co najmniej 10 mm); 5. utrzymywanie się toksyczności według skali WHO większej bądź równej 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny powyżej górnej granicy normy, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej górnej granicy normy, ciężka niedokrwistość, neutropenia lub małopłytkowość); 6. stan sprawności według WHO 3-4; 7. obecność istotnych chorób współistniejących lub niewydolności narządowej (do oceny przez lekarza prowadzącego); 8. choroba serca oceniana na III lub IV klasę wg WHO (NYHA); 9. stosowanie warfaryny w pełnych dziennych dawkach; 10. ciąża; 11. karmienie piersią. 12. **Leczenie sunitynibem**   **2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia sunitynibem dzieci i dorosłych**   1. rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) potwierdzone histologicznie; 2. ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie; 3. brak możliwości resekcji zmian lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych; 4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii; 5. udokumentowana progresja w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancja imatynibu (3-4 stopień toksyczności); 6. stan sprawności według klasyfikacji WHO 0-3; 7. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi ≥ 75000/mm3, liczba bezwzględna neutrofili ≥ 1000/ mm3, stężenie hemoglobiny ≥ 8.0 g/dl; 8. prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby).   **2.2. Określenie czasu leczenia sunitynibem w programie.**  Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z  kryteriami wyłączenia.  **2.3. Wyłączenie z programu leczenia sunitynibem:**   1. wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib; 2. udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku; 3. brak skuteczności (pod postacią progresji choroby) po 3 miesiącach stosowania leku, nieakceptowalna, nawracająca (pomimo modyfikacji dawkowania) toksyczność według skali WHO ≥ 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, neutropenia lub małopłytkowość; wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia); 4. stan sprawności 4 według WHO. 5. **Leczenie sorafenibem**   **3.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia sorafenibem**   1. wiek powyżej 18 roku życia; 2. potwierdzone histologicznie rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST); 3. brak możliwości resekcji zmian pierwotnych lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych; 4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu tomografii komputerowej; 5. udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu (progresja w czasie leczenia imatynibem) oraz udokumentowana progresja w czasie leczenia sunitynibem (oporność) lub nietolerancja sunitynibu; 6. brak przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym; 7. potwierdzony stan sprawności ogólnej według klasyfikacji Zubroda-WHO 0-1; 8. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi ≥ 100000/mm3, liczba bezwzględna neutrofili ≥ 1500/ mm3, stężenie hemoglobiny ≥ 10,0 g/dl; 9. prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby); 10. brak przeciwwskazań do stosowania sorafenibu.   **3.2. Określenie czasu leczenia sorafenibem w programie.**  Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z  kryteriami wyłączenia.  **3.3. Wyłączenie z programu leczenia sorafenibem:**   1. wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafenib; 2. udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania sorafenibu; 3. długotrwałe (powyżej 28 dni) działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO nie poddające się leczeniu objawowemu i redukcji dawki; 4. utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności 2-4 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 5. rezygnacja pacjenta. | **1. Dawkowanie imatynibu**  **1.1. Dorośli**   1. dobowa dawka początkowa - 400 mg jednorazowo, 2. dobowa dawka w przypadku wystąpienia progresji 800 mg w dwóch dawkach (2x400mg).   **1.2. Dzieci**   1. dzieci o powierzchni ciała do 1m2: 340 mg/m2, dawka dobowa jednorazowo. W przypadku wystąpienia progresji możliwe zwiększenie dawki dobowej dwukrotnie, 2. dzieci o powierzchni ciała powyżej 1 m2 dawkowanie jak dla dorosłych. W przypadku wystąpienia progresji możliwe zwiększenie dawki do 2 x 400 mg na dobę.   **2. Dawkowanie sunitynibu**  **2.1. Dorośli**  Zalecana dawka początkowa preparatu sunitynib wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje dwutygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.  Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużać przerwę w przyjmowaniu leku. Dawka dobowa nie powinna być mniejsza niż 25 mg.  **2.2. Dzieci**   1. dzieci powyżej 6 r. ż. dawkowanie jak u dorosłych, 2. dzieci poniżej 6.r.ż. - dawka powinna być indywidualnie ustalana poczynając od 25 mg na dobę. Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużać przerwę w przyjmowaniu leku.   **3. Dawkowanie sorafenibu**  **Dobowa dawka 800 mg (w dwóch dawkach 2x400 mg)** | **1. Badania przy kwalifikacji do leczenia imatynibem albo sunitynibem**   1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. aktywność transaminaz wątrobowych; 4. stężenie bilirubiny; 5. aktywności fosfatazy zasadowej; 6. poziom albumin; 7. EKG; 8. tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy (inne obszary w zależności od wskazań)   Badanie TK nie dotyczy leczenia adjuwantowego imatynibem, jeśli było wykonane przed zabiegiem operacyjnym;   1. oznaczenie mutacji KIT i PDGFRA (dotyczy wyłącznie kwalifikacji do leczenia adjuwantowego imatynibem).   **2. Monitorowanie leczenia imatynibem albo sunitynibem**   1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. aktywność aminotransferaz wątrobowych; 4. stężenie bilirubiny; 5. aktywność fosfatazy zasadowej; 6. poziom albumin; 7. tomografia komputerowa   Badania laboratoryjne należy przeprowadzać podczas każdej wizyty świadczeniobiorcy - nie rzadziej niż raz na 4-6 tygodni.  Badania obrazowe (TK) należy wykonywać:  a) u pacjentów leczonych adjuwantowo imatynibem:  - pierwsze badanie - po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego,  - następne badania – co 6 miesięcy do zakończenia uzupełniającego leczenia imatynibem (3 lata),  - następne badania – co 6 miesięcy do upływu 5-letniego okresu od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego,  - następne badania – co 12 miesięcy;  b) u pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsianym GIST:  - co 2 miesiące w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia,  - następne badania – co 3 miesiące.  Należy oceniać zmiany pod względem różnic ich wielkości (skala RECIST) i gęstości.  **3. Badania przy kwalifikacji do leczenia sorafenibem**   1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. aktywność transaminaz wątrobowych; 4. stężenie bilirubiny i kreatyniny; 5. aktywności fosfatazy zasadowej; 6. tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy (inne obszary w zależności od wskazań).   **4. Monitorowanie leczenia sorafenibem**  Pierwsze badania monitorujące należy wykonać po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia sorafenibem. Następne badania kontrolne należy przeprowadzać nie rzadziej niż raz na 12 tygodni:   1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. aktywność aminotransferaz wątrobowych; 4. stężenie bilirubiny i kreatyniny; 5. aktywność fosfatazy zasadowej; 6. badanie ciśnienia tętniczego; 7. tomografia komputerowa odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych (minimum jama brzuszna i miednica); 8. inne badania w razie wskazań klinicznych.   **5. 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;   1. uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT),   dostępnym za pomocą aplikacji internetowej  udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia;   1. dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić   w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ. |