

## 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
<p><b>1. Leczenie adjuwantowe imatynibem chorych z wysokim ryzykiem nawrotu <math>\geq 50\%</math> 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</b></p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia imatynibem dzieci i dorosłych</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie mięsaka podścieliskowego przewodu pokarmowego potwierdzone histologicznie;</li> <li>2) ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie;</li> <li>3) leczenie adjuwantowe: obecność wysokiego ryzyka <math>\geq 50\%</math> 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-<math>\alpha</math> z wykluczeniem mutacji PDGFR-<math>\alpha</math>D842V;</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie imatynibu</b></p> <p><b>1.1. Dorośli</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) dobową dawkę początkową - 400 mg jednorazowo,</li> <li>b) dobową dawkę w przypadku wystąpienia progresji 800 mg w dwóch dawkach (2x400mg).</li> </ol> <p><b>1.2. Dzieci</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) dzieci o powierzchni ciała do 1m<sup>2</sup>: 340 mg/m<sup>2</sup>, dawka dobową jednorazowo. W przypadku wystąpienia progresji możliwe zwiększenie dawki dobowej dwukrotnie,</li> <li>b) dzieci o powierzchni ciała powyżej 1 m<sup>2</sup> dawkowanie jak dla dorosłych. W przypadku wystąpienia progresji możliwe zwiększenie dawki do 2 x 400 mg na dobę.</li> </ol> <p><b>2. Dawkowanie sunitynibu</b></p> <p><b>2.1. Dorośli</b></p> <p>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</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia imatynibem albo sunitynibem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) badanie ogólne moczu;</li> <li>3) aktywność transaminaz wątrobowych;</li> <li>4) stężenie bilirubiny;</li> <li>5) aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>6) poziom albumin;</li> <li>7) EKG;</li> <li>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;</li> <li>9) oznaczenie mutacji KIT i PDGFRA (dotyczy wyłącznie kwalifikacji do leczenia adjuwantowego imatynibem).</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia imatynibem albo sunitynibem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) badanie ogólne moczu;</li> <li>3) aktywność aminotransferaz wątrobowych;</li> <li>4) stężenie bilirubiny;</li> <li>5) aktywność fosfatazy zasadowej;</li> <li>6) poziom albumin;</li> <li>7) tomografia komputerowa</li> </ol>

<p>4) leczenie choroby zaawansowanej: brak możliwości wykonania resekcji lub obecność przerzutów udokumentowana na podstawie badania klinicznego lub wyników badań obrazowych;</p> <p>5) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu tomografii komputerowej;</p> <p>6) stan sprawności (według klasyfikacji WHO 0-2 );</p> <p>7) prawidłowe wyniki badań czynności szpiku (liczba płytek krwi <math>\geq 75000/\text{mm}^3</math>, liczba bezwzględna neutrofilii <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math>, stężenie hemoglobiny <math>\geq 8.0 \text{ g/dl}</math>);</p> <p>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).</p> <p><b>1.2. Określenie czasu leczenia imatynibem w programie</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>1.3. Kryteria wyłączenia z leczenia imatynibem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na imatynib;</li> <li>2) nawrót GIST podczas leczenia adjuwantowego, które może trwać maksymalnie do 36 miesięcy;</li> <li>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 1m<sup>2</sup> progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatynibu dwukrotnie;</li> <li>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</li> </ol>	<p>przerwę w przyjmowaniu leku. Dawka dobową nie powinna być mniejsza niż 25 mg.</p> <p><b>2.2. Dzieci</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) dzieci powyżej 6 r. ż. dawkowanie jak u dorosłych,</li> <li>b) 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.</li> </ol> <p><b>3. Dawkowanie sorafenibu</b> <b>Dobowa dawka 800 mg (w dwóch dawkach 2x400 mg)</b></p>	<p>Badania laboratoryjne należy przeprowadzać podczas każdej wizyty świadczeniobiorcy - nie rzadziej niż raz na 4-6 tygodni. Badania obrazowe (TK) należy wykonywać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) u pacjentów leczonych adjuwantowo imatynibem:       <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwsze badanie - po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego,</li> <li>- następne badania – co 6 miesięcy do zakończenia uzupełniającego leczenia imatynibem (3 lata),</li> <li>- następne badania – co 6 miesięcy do upływu 5-letniego okresu od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego,</li> <li>- następne badania – co 12 miesięcy;</li> </ul> </li> <li>b) u pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsianym GIST:       <ul style="list-style-type: none"> <li>- co 2 miesiące w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia,</li> <li>- następne badania – co 3 miesiące.</li> </ul> </li> </ol> <p>Należy oceniać zmiany pod względem różnic ich wielkości (skala RECIST) i gęstości.</p> <p><b>3. Badania przy kwalifikacji do leczenia sorafenibem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) badanie ogólne moczu;</li> <li>3) aktywność transaminaz wątrobowych;</li> <li>4) stężenie bilirubiny i kreatyniny;</li> <li>5) aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>6) tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy (inne obszary w zależności od wskazań).</li> </ol> <p><b>4. Monitorowanie leczenia sorafenibem</b> 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:</p>
---	--	--

<p>wyjściowej, lub pojawienie się nowej/nowych zmian o wielkości co najmniej 10 mm);</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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);</li> <li>6) stan sprawności według WHO 3-4;</li> <li>7) obecność istotnych chorób współistniejących lub niewydolności narządowej (do oceny przez lekarza prowadzącego);</li> <li>8) choroba serca oceniana na III lub IV klasę wg WHO (NYHA);</li> <li>9) stosowanie warfaryny w pełnych dziennych dawkach;</li> <li>10) ciąża;</li> <li>11) karmienie piersią.</li> </ol> <p><b>2. Leczenie sunitynibem</b></p> <p><b>2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia sunitynibem dzieci i dorosłych</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) potwierdzone histologicznie;</li> <li>2) ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie;</li> <li>3) brak możliwości resekcji zmian lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych;</li> <li>4) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii;</li> <li>5) udokumentowana progresja w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancja imatynibu (3-4 stopień toksyczności);</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) badanie ogólne moczu;</li> <li>3) aktywność aminotransferaz wątrobowych;</li> <li>4) stężenie bilirubiny i kreatyniny;</li> <li>5) aktywność fosfatazy zasadowej;</li> <li>6) badanie ciśnienia tętniczego;</li> <li>7) tomografia komputerowa odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych (minimum jama brzuszna i miednica);</li> <li>8) inne badania w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p><b>5. Monitorowanie programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</li> <li>2) 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;</li> <li>3) dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</li> </ol>
--	--	---

- 6) stan sprawności według klasyfikacji WHO 0-3;
- 7) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi  $\geq 75000/\text{mm}^3$ , liczba bezwzględna neutrofilii  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , stężenie hemoglobiny  $\geq 8.0 \text{ g/dl}$ ;
- 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  $\geq 3$  (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.

### **3. 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  $\geq 100000/\text{mm}^3$ , liczba bezwzględna neutrofilii  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , stężenie hemoglobiny  $\geq 10,0 \text{ g/dl}$ ;
- 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.

<p><b>3.3. Wyłączenie z programu leczenia sorafenibem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafenib;</li><li>2) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania sorafenibu;</li><li>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;</li><li>4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności 2-4 według klasyfikacji Zubroda-WHO;</li><li>5) rezygnacja pacjenta.</li></ol>		
---	--	--