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 papierowejlub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiamiopublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;1. uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT),

dostępnym za pomocą aplikacji internetowejudostępnionej 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. |