

**Załącznik nr 8**  
**do Zarządzenia 59/2011/DGL Prezesa NFZ**  
**z dnia 10 października 2011 roku**

**Nazwa programu:**

**LECZENIE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKA PRZEWODU POKARMOWEGO (GIST)**

**ICD-10 grupa rozpoznań obejmująca nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (C15, C16, C17, C18, C20, C48),**

**Dziedzina medycyny: onkologia kliniczna.**

**I. Cel programu:**

1. wydłużenie czasu do progresji choroby,
2. poprawa jakości życia chorych dorosłych ze złośliwymi nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego.

**II. Opis problemu medycznego:**

Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumors*; GIST) są nowotworami wywodzącymi się z tkanki mezenchymalnej. Komórki tych nowotworów wykazują na swojej powierzchni ekspresję receptorów KIT (marker receptorów – CD117), które są produktem białkowym protoonkogenu *KIT* i posiadają aktywność kinazy tyrozynowej. W wyniku mutacji genu *KIT* lub *PDGFRA* (receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu) dochodzi do nadmiernej ekspresji receptora KIT, a w związku z tym nasilonej aktywacji kinazy tyrozynowej będącej przyczyną niekontrolowanej proliferacji komórek i oporności na apoptozę. Przyjmuje się, że właśnie aktywacja KIT ma istotne znaczenie w patogenezie, bowiem w większości złośliwych przypadków guzów podścieliska (95%) obserwuje się ekspresję białka zmutowanego genu KIT.

Jedynym skutecznym leczeniem pierwotnych GIST jest zabieg operacyjny. GIST nieoperacyjny lub z przerzutami jest zwykle oporny na konwencjonalną chemioterapię cytotoksyczną. Mediana czasu przeżycia dla chorych z przerzutami wynosi poniżej 20 miesięcy, a dla chorych z wznową miejscową waha się od 9 do 12 miesięcy.

**Epidemiologia:**

Z danych szacunkowych wiadomo, że GIST występują z częstością 10-20 zachorowań na milion osób na rok i stanowią około 0,2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego, będąc jednocześnie najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Występują pierwotnie (60-90%) w żołądku i jelicie cienkim, mogą dawać przerzuty (głównie – wątroba i otrzewna). W około 10-30% są jawnie złośliwe. Najczęściej

dotyczą chorych w 5-8 dekadzie życia. Szacuje się, że w Polsce w ciągu roku rejestruje się 400-700 nowych przypadków GIST, z tego 120-200 jest w stadium rozsiewu choroby (informacje Rejestru Klinicznego GIST).

### **III. Opis programu:**

Program polega na leczeniu paliatywnym chorych z rozsianym i/lub nieoperacyjnym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, które ma na celu zahamowanie rozwoju choroby.

#### **1) Substancja czynna finansowana w ramach programu: imatinib, sunitynib**

##### *Opis działania leku*

##### **Imatinib:**

Imatinib uważany jest za przedstawiciela nowej grupy leków przeciwnowotworowych, korygujących zaburzenia na poziomie molekularnym, którym to zaburzeniom przypisuje się istotny udział w patogenezie nowotworu. Imatinib kompetycyjnie blokuje miejsce wiązania ATP kinaz tyrozynowych (głównie związanych z BCR-ABL, ale także z KIT i PDGFR, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania fosforylacji białek biorących udział w przekazywaniu sygnałów komórkowych. Przyjmuje się, że imatinib może także blokować aktywność konstytutywnego receptora KIT lub PDGFR, czyli aktywność kinazy tyrozynowej, w komórkach nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że imatinib hamuje proliferację i prowadzi do apoptozy komórek wykazujących ekspresję KIT. W Polsce imatinib został zarejestrowany ze wskazaniem do leczenia chorych dorosłych ze złośliwymi, KIT(CD117)-pozytywnymi nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego nieoperacyjnymi i/lub z przerzutami.

##### **Sunitynib:**

W chwili obecnej jedynym zarejestrowanym w Polsce lekiem drugiej linii leczenia chorych na nieoperacyjny i/lub uogólniony GIST oporny na leczenie imatinibem lub chorych z objawami nietolerancji imatinibu jest jableczan sunitynibu – inhibitor wielokinazowy, który działa na kinazy tyrozynowe receptora KIT, PDGFR, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular-endothelial growth factor receptor*; VEGFR) i FLT3. Sunitynib może blokować aktywność konstytutywnego receptora KIT lub PDGFR w komórkach GIST, jak również hamować rozwój naczyń towarzyszący progresji nowotworu. Dostępne dane wskazują na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi/stabilizacji choroby u około 40-50% chorych na GIST opornych na imatinib. Mediana czasu do progresji chorych na GIST leczonych sunitynibem wynosi 6-8 miesięcy. W przypadku leczenia sunitynibem postępowanie należy rozpoczynać od dawki 50 mg dziennie w schemacie dawkowania, który

zakłada 4 tygodnie aktywnego leczenia i 2 tygodnie przerwy. W przypadku wystąpienia toksyczności możliwe jest zmniejszenie dawki sunitynibu do 37,5 lub nawet 25 mg dziennie oraz przedłużenie przerwy w dawkowaniu leku. Niepożądane działania podczas stosowania sunitynibu obejmują głównie objawy skórne, zmęczenie, neutropenię, trombocytopenię, biegunkę, nudności, zapalenie błon śluzowych, nadciśnienie tętnicze oraz niedoczynność tarczycy.

**2) Kryteria kwalifikacji do programu:**

**Leczenie imatinibem:**

- 1) rozpoznanie podścieliskowego mięsaka potwierdzone histologicznie;
- 2) ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie;
- 3) brak możliwości zastosowania chirurgicznego leczenia lub obecność przerzutów udokumentowana na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników obrazowych badań;
- 4) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii;
- 5) wiek: powyżej 18 roku życia;
- 6) stan sprawności (według klasyfikacji WHO 0-2);
- 7) prawidłowe wyniki badań czynności szpiku;
- 8) prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek.

**Leczenie sunitynibem:**

- 1) rozpoznanie mięsaka podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) potwierdzone histologicznie;
- 2) ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie;
- 3) brak możliwości leczenia resekcji zmian lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników obrazowych badań;
- 4) obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii;
- 5) udokumentowana progresja w czasie leczenia imatinibem (oporność) lub nietolerancja imatinibu (3-4 stopień toksyczności),
- 6) stan sprawności według klasyfikacji WHO 0-3;
- 7) wiek: powyżej 18 roku życia;
- 8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi  $\geq 75,000/\text{mm}^3$ , liczba bezwzględna neutrofilii  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , stężenie hemoglobiny  $\geq 8.0 \text{ g/dl}$ ;

- 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).

### **3. Schemat podawania leków w programie:**

#### **Dawkowanie Imatinibu:**

dobowa dawka początkowa - 400 mg jednorazowo

dobowa dawka w przypadku wystąpienia progresji - 800 mg w dwóch dawkach (2 x 400 mg)

#### **Dawkowanie Sunitynibu:**

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 dobową nie powinna być mniejsza niż 25 mg

#### **Określenie czasu leczenia w programie:**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

### **4. Monitorowanie programu:**

Na monitorowanie programu składa się:

#### **a) monitorowanie leczenia.**

W celu przeprowadzenia kwalifikacji pacjenta do udziału w programie i monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w wyznaczonych terminach badania, których lista i harmonogram wykonania zawiera załącznik nr do programu.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

#### **b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy.**

#### **c) uzupełnianie danych w rejestrze programu leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (SMPT-GIST), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.**

**5. Kryteria wyłączenia z programu:**

**Leczenie imatinibem:**

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na imatinib,
- 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku po zwiększeniu dawki imatinibu do 800 mg/dobę, zwłaszcza pierwotna oporność na imatinib,
- 3) 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)
- 4) toksyczność wg skali WHO większa bądź równa 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, ciężka niedokrwistość, neutropenia lub małopłytkowość),
- 5) stan sprawności według WHO 3- 4.

**Leczenie 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 wg 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 wg WHO.

**6. Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.**

**Załącznik nr 1 do programu**

**Leczenie imatinibem lub sunitynibem**

	<b>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</b>		<b>Uwagi</b>
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia imatinibem albo sunitynibem</b>	-aktywność transaminaz wątrobowych, -badanie ogólne moczu -stężenie bilirubiny, -aktywności fosfatazy zasadowej, - morfologia krwi z rozmazem, - EKG, -poziom albumin	- tomografia komputerowa.	

<b>Monitorowanie leczenia imatinibem albo sunitynibem</b>	<b>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</b>		<b>Uwagi</b>
Badania kontrolne należy przeprowadzać podczas każdej wizyty świadczeniobiorcy – nie rzadziej niż raz na 4-6 tygodni	-aktywność aminotransferaz wątrobowych, - stężenie bilirubiny, -aktywność fosfatazy zasadowej, - morfologia krwi z rozmazem; -badanie ogólne moczu; -poziom albumin	- tomografia komputerowa	Badanie TK należy wykonywać co 2 miesiące w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia i następnie co 3 miesiące. Należy oceniać zmiany pod względem różnic ich wielkości (skala RECIST) i gęstości.