

LECZENIE CHORYCH NA RAKA PRZĘŁYKU, POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZĘŁYKOWEGO I ŻOŁĄDKA (ICD-10: C15-C16)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE RAKA PRZĘŁYKU I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZĘŁYKOWEGO		
Indeks wykorzystanych skrótów: AEG - ang. <i>adenocarcinoma of the esophagogastric junction</i>, gruczolakorak połączenia żołądkowo-przłykowego EAC - ang. <i>esophageal adenocarcinoma</i>, gruczolakorak przłyku ESCC - ang. <i>esophageal squamous cell carcinoma</i>, płaskonabłonkowy rak przłyku		
W programie finansuje się leczenie uzupełniające raka przłyku lub połączenia żołądkowo-przłykowego lub jedną z dwóch linii leczenia zaawansowanego raka przłyku lub połączenia żołądkowo-przłykowego substancjami: 1) pembrolizumab; 2) niwolumab; 3) ipilimumab; 4) tislelizumab. Leczenie uzupełniające raka przłyku lub połączenia żołądkowo-przłykowego obejmuje: 1) leczenie adiuwantowe niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przłyku (płaskonabłonkowym lub gruczolowym) lub połączenia żołądkowo-przłykowego,	1. Modyfikacja dawkowania Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL). Dopuszczalne jest zmniejszenie zalecanej dawki zgodnie z aktualną ChPL odpowiedniego leku. 2. Dawkowanie 2.1. pembrolizumab Zalecana dawka pembrolizumabu: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. Dawkowanie chemioterapii stosowanej w leczeniu skojarzonym zgodnie z odpowiednimi	1. Badania przy kwalifikacji 1) badanie histologiczne w celu potwierdzenia określonego typu raka przłyku lub połączenia przłykowo-żołądkowego zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; 2) stwierdzenie choroby resztkowej $\geq$ ypT1 lub $\geq$ ypN1 po zabiegu chirurgicznym R0 – dotyczy leczenia uzupełniającego niwolumabem w monoterapii; 3) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 – dotyczy leczenia chorych na gruczolakoraka niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią; 4) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg CPS (combined positive score): - ≥ 5 w przypadku leczenia EAC niwolumabem

z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej. U pacjentów kwalifikowanych do leczenia wymagane jest wcześniejsze zastosowanie chemioradioterapii w leczeniu neoadiuwantowym oraz przeprowadzenie resekcji chirurgicznej (R0), wykonanej nie wcześniej niż 16 tygodni przed włączeniem do programu. Leczenie zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) obejmuje: 1) leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku z ekspresją PDL-1 $\geq 1\%$ (I linia leczenia). - Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). 2) leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami z ekspresją PDL-1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia). - Do leczenia pembrolizumabem kwalifikowani są pacjenci, u których wykluczone jest stosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku nieoperacyjnego lub z	ChPL oraz praktyką kliniczną. 2.2. niwolumab w monoterapii Zalecana dawka niwolumabu w ESCC: 240 mg co 2 tygodnie. Zalecana dawka niwolumabu w leczeniu uzupełniającym: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie przez pierwsze 16 tygodni, a następnie 480 mg co 4 tygodnie. 2.3. niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią Zalecana dawka niwolumabu w EAC: 360 mg co 3 tygodnie lub 240 mg co 2 tygodnie. Zalecana dawka niwolumabu w ESCC: 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie Dawkowanie chemioterapii opartej na fluoropirymidynie (5FU) i pochodnej platyny w leczeniu skojarzonym z niwolumabem prowadzone jest zgodnie z odpowiednimi ChPL oraz praktyką kliniczną. W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia niwolumabem. 2.4. niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem Zalecana dawka niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem: 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie.	w skojarzeniu z chemioterapią, - ≥ 10 w przypadku leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią; 5) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg TPS (tumor proportion score) $\geq 1\%$ - dotyczy leczenia ESCC niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo ipilimumabem; 6) potwierdzenie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 5\%$ za pomocą przeznaczonego do tego celu testu IVD posiadającego oznakowanie CE. Jeśli oznaczenie za pomocą testu CE IVD nie jest dostępne, należy zastosować alternatywny zwalidowany test – dotyczy leczenia tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią; 7) morfologia krwi z rozmazem; 8) oznaczenie stężenia kreatyniny; 9) oznaczanie stężenia glukozy; 10) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 11) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 12) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 13) oznaczenie poziomu sodu, potasu – dotyczy leczenia niwolumabem lub tislelizumabem; 14) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej – dotyczy leczenia pembrolizumabem lub tislelizumabem; 15) oznaczenie poziomu fT4 i TSH; 16) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym; 17) elektrokardiografia (EKG) – dotyczy leczenia niwolumabem lub tislelizumabem; 18) badanie obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów (tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej lub inne badanie w zależności od sytuacji
---	--	--

przerzutami, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). 3) leczenie tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę lub pochodną platyny i taksan (paklitaksel) dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (I linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). 4) leczenie niwolumabem w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (II linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie chemioterapii zastosowanej w pierwszej linii leczenia, opartej na pochodnej platyny i fluoropirymidynie: a) progresja nowotworu lub nieakceptowalna toksyczność podczas w/w chemioterapii prowadząca do przerwania leczenia lub b) progresja nowotworu po zakończeniu w/w chemioterapii. Stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne	Zalecana dawka ipilimumabu: 1 mg/kg mc. co 6 tygodni. W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania ipilimumabu możliwe jest odstawienie ipilimumabu i kontynuowanie leczenia niwolumabem w monoterapii. 2.5. tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią Zalecana dawka tislelizumabu: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. Dawkowanie chemioterapii opartej na pochodnej platyny i fluoropirymidynie lub pochodnej platyny i taksanie (paklitaksel) w leczeniu skojarzonym z tislelizumabem prowadzone jest zgodnie z odpowiednimi ChPL oraz praktyką kliniczną. W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia tislelizumabem. 2.6. tislelizumab w monoterapii Zalecana dawka tislelizumabu: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.	klinicznej); 19) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia glukozy – dotyczy leczenia niwolumabem lub tislelizumabem; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej, 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie stężenia sodu i potasu – dotyczy leczenia niwolumabem lub tislelizumabem; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej – dotyczy leczenia pembrolizumabem lub tislelizumabem; 9) oznaczenie wolnej T4 i TSH; 10) EKG – dotyczy leczenia niwolumabem lub tislelizumabem. Badania wykonuje się: - nie rzadziej niż co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta, w przypadku leczenia ESCC lub EAC niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo ipilimumabem lub leczenia tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, - nie rzadziej niż co 8 tyg. w zależności od sytuacji klinicznej w przypadku leczenia niwolumabem w monoterapii (leczenie uzupełniające i leczenie ESCC) lub tislelizumabem w monoterapii, - przed każdym podaniem ipilimumabu,
--	---	--

jej wykorzystanie.

5) leczenie **tislelizumabem w monoterapii** dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię opartą na pochodnych *platyny* (II linia leczenia).

Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie chemioterapii zastosowanej w pierwszej linii leczenia, opartej na pochodnej *platyny*:

a) progresja nowotworu lub nieakceptowalna toksyczność podczas w/w chemioterapii prowadząca do przerwania leczenia

lub

b) progresja nowotworu po zakończeniu w/w chemioterapii. Stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie.

Leczenie **zaawansowanego gruczolakoraka przełyku (EAC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (AEG)** obejmuje:

1) leczenie **niwolumabem** w skojarzeniu z **chemioterapią** skojarzoną opartą na **fluoropirymidynie (5FU)** i pochodnej **platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie** - według schematu **CAPOX** lub **FOLFOX**) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem przełyku z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia).

Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej

- u chorych poddawanych chemioterapii skojarzonej z *niwolumabem*, badania umożliwiające podanie kolejnego kursu wykonuje się zgodnie z praktyką kliniczną,
- przed każdym podaniem chemioterapii stosowanej w terapii skojarzonej z *pembrolizumabem* należy wykonać badania wymienione w ppkt 1), 2), 4), 5), 6), 8),
- nie rzadziej niż 6 tygodni należy wykonać badanie wymienione w ppkt 9) w przypadku leczenia *pembrolizumabem*.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia

W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej lub inne w zależności od sytuacji klinicznej.

Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.

Badania należy wykonywać co 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej.

Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:

- całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie,
- stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD),
- całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).

immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie).

- 2) leczenie **pembrolizumabem** w skojarzeniu z **chemioterapią** zawierającą **pochodną platyny** i **fluoropirymidynę** dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia).

Do leczenia *pembrolizumabem* kwalifikowani są pacjenci, u których wykluczone jest stosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu miejscowo zaawansowanego gruczolakoraka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami, lub HER-2 ujemnego zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego typu I wg klasyfikacji Siewerta, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie).

W ramach niniejszego programu lekowego istnieje możliwość jednorazowego zastosowania immunoterapii u danego pacjenta z wykorzystaniem *niwolumabu* albo *pembrolizumabu* albo *tislelizumabu*.

1. Kryteria kwalifikacji

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) histologicznie potwierdzony:
 - rak przełyku (płaskonabłonkowy lub gruczolowy) lub połączenia żołądkowo-przełykowego bez przerzutów odległych z chorobą ocenioną mikroskopowo $\geq$ ypT1

4. Monitorowanie programu

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

lub $\geq$ ypN1 - dotyczy leczenia uzupełniającego <i>niwolumabem</i> w monoterapii, - rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym o zaawansowaniu lokoregionalnym – dotyczy leczenia <i>ESCC niwolumabem</i> w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią albo <i>ipilimumabem</i>, - płaskonabłonkowy lub gruczołowy rak przełyku miejscowo zaawansowany nieoperacyjny lub z przerzutami, lub gruczołowy HER-2 ujemny zaawansowany lub z przerzutami rak połączenia przełykowo-żołądkowego typu I wg klasyfikacji Siewerta – dotyczy leczenia <i>pembrolizumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią, - gruczolakorak przełyku nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy – dotyczy leczenia <i>EAC niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią, - rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym - dotyczy leczenia <i>tislelizumabem</i> w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią; 3) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (combined positive score): - ≥ 5 w przypadku leczenia <i>EAC niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią, - ≥ 10 w przypadku leczenia <i>pembrolizumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią; 4) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg TPS (tumor proportion score) $\geq 1\%$ – dotyczy leczenia <i>ESCC</i>		
--	--	--

<i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią albo <i>ipilimumabem</i>; 5) udokumentowana i potwierdzona ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 5\%$ za pomocą przeznaczonego do tego celu testu IVD posiadającego oznakowanie CE. Jeśli oznaczenie za pomocą testu CE IVD nie jest dostępne, należy zastosować alternatywny zwalidowany test – dotyczy leczenia <i>tislelizumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią; 6) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /-/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) – dotyczy leczenia EAC <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią oraz leczenia EAC lub AEG <i>pembrolizumabem</i>; 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 8) sprawność w stopniu 0-1 według skali ECOG; 9) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca; 10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 11) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 12) nieobecność objawowych przerzutów do OUN; 13) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego; 14) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych		
---	--	--

przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 15) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 16) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 17) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Czas leczenia w programie Leczenie <i>niwolumabem</i> w monoterapii (II linia leczenia ESCC) lub <i>pembrolizumabem</i> lub <i>tislelizumabem</i> w monoterapii trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. Leczenie <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią (ESCC lub EAC) albo <i>ipilimumabem</i> (ESCC) lub <i>tislelizumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią, u pacjentów bez progresji lub niedopuszczalnej toksyczności trwa maksymalnie 24 miesiące. Leczenie uzupełniające (adiuwantowe) <i>niwolumabem</i> w monoterapii trwa maksymalnie 12 miesięcy. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić: - 12 tygodni w przypadku leczenia <i>niwolumabem</i>		
---	--	--

w monoterapii albo w skojarzeniu z chemioterapią albo *ipilimumabem* albo leczenia *tislelizumabem* w monoterapii albo w skojarzeniu z chemioterapią,

- 8 tygodni w przypadku leczenia uzupełniającego *niwolumabem* w monoterapii,
- 6 tygodni w przypadku leczenia *pembrolizumabem*.

3. Kryteria wyłączenia

- 1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, która w razie potrzeby powinna być potwierdzona na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni;
- 2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 6) pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;
- 7) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.

LECZENIE RAKA ŻOŁĄDKA I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZĘŁYKOWEGO

W programie finansuje się trzy linie leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego substancjami:

- 1) **niwolumab**;
- 2) **tislelizumab**;
- 3) **ramucyrumab**;
- 4) **triflurydyna z typiracylem**;
- 5) **trastuzumab derukstekan**.

Leczenie **zaawansowanego gruczolakoraka raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego** obejmuje:

- 1) leczenie **niwolumabem** w skojarzeniu z **chemioterapią** skojarzoną opartą na **fluoropirymidynie (5FU)** i **pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie)** - według schematu **CAPOX** lub **FOLFOX** dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia).

Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie).
- 2) leczenie **tislelizumabem** w skojarzeniu z **chemioterapią** skojarzoną opartą na **fluoropirymidynie** i **pochodnej platyny (cisplatyna+5-fluorouracyl lub schemat CAPOX)** dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo

1. Dawkowanie

1.1. niwolumab

Szczegóły dotyczące dawkowania i sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Dawkowanie chemioterapii opartej na **fluoropirymidynie (5FU)** i pochodnej **platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie)** - według schematu **CAPOX** lub **FOLFOX** stosowanej w leczeniu skojarzonym zgodnie z odpowiednimi ChPL oraz praktyką kliniczną.

W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia **niwolumabem**.

1.2. tislelizumab

Zalecana dawka **tislelizumabu**: **200 mg co 3 tygodnie** lub **400 mg co 6 tygodni**.

Dawkowanie chemioterapii opartej na **fluoropirymidynie** i pochodnej **platyny (cisplatyna + 5-fluorouracyl lub schemat CAPOX)** stosowanej w leczeniu skojarzonym zgodnie z odpowiednimi ChPL oraz praktyką kliniczną.

W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej

1. Badania przy kwalifikacji

1.1. Badania ogólne

- 1) badanie histologiczne w celu potwierdzenia gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;
- 2) morfologia krwi z rozmazem;
- 3) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- 4) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 7) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym;
- 8) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian i wskazań klinicznych;
- 9) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy;
- 10) elektrokardiografia (EKG);
- 11) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.

1.2. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia **niwolumabem** lub **tislelizumabem**:

- 1) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2;
- 2) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg skali CPS (combined positive score) ≥ 5 – dotyczy leczenia **niwolumabem**;
- 3) potwierdzenie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 5 % za pomocą przeznaczonego do tego celu testu IVD posiadającego oznakowanie CE. Jeśli oznaczenie za pomocą

zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (I linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie) 3) leczenie ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem w przypadku pacjentów, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi <i>platyny</i> i <i>fluoropirymidyną</i> (II linia leczenia). Do leczenia <i>ramucyrumabem</i> kwalifikowani są pacjenci z udokumentowaną obiektywną radiologiczną lub kliniczną progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi <i>platyny</i> i <i>fluoropirymidyną</i>. 4) leczenie triflurydyną z typiracylem pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego w stadium uogólnionym (obecność przerzutów w narządach odległych), u których udokumentowano nieskuteczność dwóch wcześniejszych standardowych schematów leczenia choroby zaawansowanej, w tym obejmujących <i>fluoropirymidynę</i>, <i>platynę</i> i <i>taksany</i> lub <i>irynotekan</i> (III linia leczenia). Ponadto, w przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i>, z potwierdzoną nadekspresją receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego wymagana jest wcześniejsza terapia anty-HER2. 5) leczenie trastuzumabem derukstekanem pacjentów z HER2 dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali	toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia <i>tislelizumabem</i>. 1.3. ramucyrumab Szczegóły dotyczące dawkowania i sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Dawka <i>paklitakselu</i>: 80 mg/m², podawana we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni. Przed podaniem <i>ramucyrumabu</i> we wlewie zaleca się premedykację antagonistą receptora histaminowego H1 (na przykład <i>difenhydraminą</i>). W przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji nadwrażliwości, postępowanie, w tym modyfikacja premedykacji, powinno być zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Premedykacja przed podaniem <i>paklitakselu</i> powinna być zgodna z lokalną praktyką kliniczną. 1.4. triflurydyna z typiracylem Szczegóły dotyczące dawkowania i sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną	testu CE IVD nie jest dostępne, należy zastosować alternatywny zwalidowany test – dotyczy leczenia <i>tislelizumabem</i>; 4) oznaczenie stężenia glukozy; 5) oznaczenie poziomu sodu, potasu; 6) oznaczenie poziomu fT4 i TSH. 1.3. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia ramucyrumabem: 1) oznaczenie czasu protrombinowego lub INR; 2) oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT); 3) badanie ogólne moczu (jeśli w wyniku badania stwierdza się obecność białka na co najmniej 2+ należy zlecić 24-godzinną zbiórkę moczu); 4) pomiar ciśnienia tętniczego. 1.4. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia triflurydyną z typiracylem: 1) badanie ogólne moczu. 1.5. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia trastuzumabem derukstekanem: 1) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ potwierdzające nadekspresję receptora HER2 (brak możliwości wykorzystania badania wykonanego wcześniej, z wyjątkiem sytuacji, w których ponowne wykonanie badania nie jest możliwe ze względów klinicznych lub z powodu braku możliwości pobrania tkanki do badania). 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem;
---	---	--

wcześniej schemat leczenia oparty na <i>trastuzumabie</i> (II lub kolejne linie leczenia). W programie istnieje możliwość jednorazowego zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem <i>niwolumabu</i> albo <i>tislelizumabu</i>. 1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego; 3) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (combined positive score) ≥ 5 – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i>; 4) udokumentowana i potwierdzona ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 5\%$ za pomocą przeznaczonego do tego celu testu IVD posiadającego oznakowanie CE. Jeśli oznaczenie za pomocą testu CE IVD nie jest dostępne, należy zastosować alternatywny zwalidowany test – dotyczy leczenia <i>tislelizumabem</i> 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/- w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>tislelizumabem</i>; 6) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca - dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>tislelizumabem</i>; 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 8) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;	Charakterystyką Produktu Leczniczego. 1.5. <i>trastuzumab derukstekan</i> Szczegóły dotyczące dawkowania i sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	2) oznaczenie stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie stężenia glukozy – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>tislelizumabem</i>; 7) oznaczenie poziomu sodu i potasu – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>tislelizumabem</i>; 8) oznaczenie poziomu fT4 i TSH – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>tislelizumabem</i>; 9) badanie parametrów układu krzepnięcia w razie wskazań klinicznych – dotyczy leczenia <i>ramucyrumabem</i>; 10) EKG w razie wskazań klinicznych; 11) badanie ogólne moczu – dotyczy leczenia <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i> Badania wykonuje się: - nie rzadziej niż co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta w przypadku leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>tislelizumabem</i>, - przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia <i>ramucyrumabem</i>, - przed każdym cyklem podania <i>triflurydyny</i> w skojarzeniu z <i>typiracylem</i>, - u chorych poddawanych chemioterapii skojarzonej z <i>niwolumabem</i> lub chemioterapii skojarzonej z <i>tislelizumabem</i> badania umożliwiające podanie kolejnego kursu wykonuje się zgodnie z praktyką kliniczną, - dodatkowo przed podaniem każdej dawki <i>paklitakselu</i>
--	--	---

9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 11) nieobecność objawowych przerzutów do OUN – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>tislelizumabem</i> lub <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i> lub <i>trastuzumabem derukstekanem</i>; 12) nieobecność przerzutów do OUN – dotyczy leczenia <i>ramucyrumabem</i>; 13) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 14) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego – dotyczy leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>tislelizumabem</i>; 15) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 16) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 17) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią. 18) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka określana jako wynik IHC /3+/ lub IHC /2+/, wynik + w badaniu ISH – dotyczy leczenia <i>trastuzumabem derukstekanem</i>. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach		badania w ppkt. 1), 3), 4) i 5), - dodatkowo każdorazowo należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego w przypadku leczenia <i>ramucyrumabem</i>, - przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia <i>trastuzumabem derukstekanem</i>. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy, tomografia komputerowa lub RTG klatki piersiowej lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Badania wykonuje się: - nie rzadziej niż co 12 tygodni w przypadku leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>tislelizumabem</i> lub <i>trastuzumabem derukstekanem</i>, - nie rzadziej niż co 8 tygodni (lub przed zakończeniem co drugiego kursu jeśli leczenie było czasowo przerwane) w przypadku leczenia <i>ramucyrumabem</i>, - nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia) w przypadku leczenia <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i>. Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii badania monitorujące skuteczność leczenia można wykonać zawsze w przypadku
--	--	---

innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Czas leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. W przypadku leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>tislelizumabem</i>, u chorych bez progresji lub niedopuszczalnej toksyczności leczenie trwa maksymalnie 24 miesiące. Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić: 1) 12 tygodni w przypadku leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>tislelizumabem</i>; 2) 8 tygodni w przypadku leczenia <i>ramucyrumabem</i> lub <i>triflurydyną z typiracylem</i>; 3) zgodnie z ChPL w przypadku <i>trastuzumabu derukstekanu</i>. 3. Kryteria wyłączenia 1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST (w przypadku <i>niwolumabu</i>, w razie potrzeby powinna być potwierdzona na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni); 2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;		wskazań klinicznych. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: - całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie, - stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD), - całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ; 4) w przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 4. pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.
--	--	---

4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		
---	--	--