

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
LECZENIE RAKA PRZELYKU I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZELYKOWEGO		
<p>Indeks wykorzystanych skrótów: AEG - ang. <i>adenocarcinoma of the esophagogastric junction</i>, gruczolakorak połączenia żołądkowo-przelykowego EAC - ang. <i>esophageal adenocarcinoma</i>, gruczolakorak przelyku ESCC - ang. <i>esophageal squamous cell carcinoma</i>, płaskonabłonkowy rak przelyku</p>		
<p>W programie finansuje się leczenie uzupełniające raka przelyku lub połączenia żołądkowo-przelykowego lub jedną z dwóch linii leczenia zaawansowanego raka przelyku lub połączenia żołądkowo-przelykowego substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>pembrolizumab</i>; 2) <i>niwolumab</i>; 3) <i>ipilimumab</i>. <p>Leczenie uzupełniające raka przelyku lub połączenia żołądkowo-przelykowego obejmuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) leczenie adiuwantowe <i>niwolumabem</i> w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przelyku (płaskonabłonkowym lub gruczolowym) lub połączenia żołądkowo-przelykowego, z 	<p>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.</p> <p>2. Dawkowanie 2.1. <i>pembrolizumab</i> Zalecana dawka <i>pembrolizumabu</i>: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie histologiczne w celu potwierdzenia określonego typu raka przelyku lub połączenia przelykowo-żołądkowego zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; 2) stwierdzenie choroby resztkowej \geq ypT1 lub \geq ypN1 po zabiegu chirurgicznym R0 – dotyczy leczenia uzupełniające <i>niwolumabem</i> w monoterapii; 3) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 – dotyczy leczenia chorych na gruczolakoraka <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią oraz <i>pembrolizumabem</i> w skojarzeniu z chemioterapią; 4) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg CPS (combined positive score):

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 **po 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 **po 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

Dawkowanie **chemioterapii** stosowanej w leczeniu skojarzonym zgodnie z odpowiednimi 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*

– ≥ 5 w przypadku leczenia EAC *niwolumabem* 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) morfologia krwi z rozmazem;
- 7) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- 8) oznaczanie stężenia glukozy;
- 9) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;
- 10) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 11) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 12) oznaczenie poziomu sodu, potasu – dotyczy leczenia *niwolumabem*;
- 13) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej – dotyczy leczenia *pembrolizumabem*;
- 14) oznaczenie poziomu fT4 i TSH;
- 15) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym;
- 16) elektrokardiografia (EKG) – dotyczy leczenia *niwolumabem*;
- 17) badanie obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów (tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej);
- 18) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.

2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

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 **niwolumabem** w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przelyku, 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 jej wykorzystanie.

Leczenie **zaawansowanego gruczolakoraka przelyku (EAC) lub połączenia żołądkowo-przelykowego (AEG)** obejmuje:

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

Zalecana dawka **niwolumabu** w skojarzeniu z **ipilimumabem**: **3 mg/kg mc. co 2 tygodnie** lub **360 mg co 3 tygodnie**.

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.

- 1) morfologia krwi;
- 2) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- 3) oznaczenie stężenia glukozy – dotyczy leczenia *niwolumabem*;
- 4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej,
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 7) oznaczenie stężenia sodu i potasu – dotyczy leczenia *niwolumabem*;
- 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej – dotyczy leczenia *pembrolizumabem*;
- 9) oznaczenie wolnej T4 i TSH;
- 10) EKG – dotyczy leczenia *niwolumabem*.

Badania wykonuje się:

- nie rzadziej niż co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjent w przypadku leczenia ESCC lub EAC *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią albo *ipilimumabem*,
- nie rzadziej niż co 8 tyg. w zależności od sytuacji klinicznej w przypadku leczenia *niwolumabem* w monoterapii (leczenie uzupełniające i leczenie ESCC),
- przed każdym podaniem *ipilimumabu*,
- 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),

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 **po pochodną platyny i fluoropirymidynę** dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakiem 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 gruczolaka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami, lub HER-2 ujemnego zaawansowanego lub z przerzutami gruczolaka 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*.

1. Kryteria kwalifikacji

- 1) wiek 18 lat i powyżej;

- 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).

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

2) histologicznie potwierdzony:

- rak przełyku (płaskonabłonkowy lub gruczołowy) lub połączenia żołądkowo-przełykowego bez przerzutów odległych z chorobą ocenioną mikroskopowo \geq ypT1 lub \geq ypN1 - dotyczy leczenia uzupełniającego *niwolumabem* w monoterapii,
- rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym o zaawansowaniu lokoregionalnym – dotyczy leczenia ESCC *niwolumabem* w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią albo *ipilimumabem*,
- 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 *pembrolizumabem* w skojarzeniu z chemioterapią,
- gruczolakorak przełyku nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy – dotyczy leczenia EAC *niwolumabem* 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 EAC *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią,
- ≥ 10 w przypadku leczenia *pembrolizumabem* w skojarzeniu z chemioterapią;

4) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg TPS (tumor proportion score) ≥ 1 % – dotyczy leczenia ESCC

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.

niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo *ipilimumabem*;

- 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 EAC *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią oraz leczenia EAC lub AEG *pembrolizumabem*;
- 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 7) sprawność w stopniu 0-1 według skali ECOG;
- 8) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca;
- 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;
- 12) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego;
- 13) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
- 14) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 15) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;

16) 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 w ramach 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 w programie

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

W przypadku leczenia *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią (ESCC albo EAC) albo *ipilimumabem* (ESCC) u pacjentów bez progresji lub niedopuszczalnej toksyczności leczenie *niwolumabem* trwa maksymalnie 24 miesiące.

W przypadku leczenia uzupełniającego (adiuwantowego) *niwolumabem* w monoterapii leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy.

Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić:

- 12 tygodni w przypadku leczenia *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią albo *ipilimumabem*,
- 8 tygodni w przypadku leczenia uzupełniającego *niwolumabem* w monoterapii,
- 6 tygodni w przypadku leczenia *pembrolizumabem*.

3. Kryteria wyłączenia

<ol style="list-style-type: none"> 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-PRZELYKOWEGO		
<p>W programie finansuje się trzy linie leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>niwolumab</i>; 2) <i>ramucyrumab</i>; 3) <i>triflurydyna z typiracylem</i>. 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1. niwolumab</p> <p>Szczegóły dotyczące dawkowania i sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1. Badania ogólne</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie histologiczne w celu potwierdzenia gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego; 2) morfologia krwi z rozmazem;

4) *trastuzumab derukstekan*

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

- 1) leczenie *niwolumabem* w skojarzeniu z **chemioterapią** skojarzoną opartą na *fluoropirymidynie (5FU)* i **pochoďnej platyny (oksalipatynie lub kapecytabinie** - według schematu **CAPOX** lub **FOLFOX**) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego 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 *ramucyrumabem* w skojarzeniu z *paklitakselm* w przypadku pacjentów, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi *platyny* i *fluoropirymidyną* (II linia leczenia).

Do leczenia *ramucyrumabem* kwalifikowani są pacjenci z udokumentowaną obiektywną radiologiczną lub kliniczną progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi *platyny* i *fluoropirymidyną*.

- 3) leczenie *triflurydyną* z *typiracylem* pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego w stadium uogólnionym (obecność przerzutów w narządach odległych), u których udokumentowano nieskuteczność dwóch wcześniejszych standardowych

zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Dawkowanie chemioterapii opartej na *fluoropirymidynie (5FU)* i pochodnej *platyny (oksalipatynie* 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. *ramucyrumab*

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

Dawka *paklitakselu*: **80 mg/m²**, podawana we wlewie dożylnym w **1., 8. i 15. dniu cyklu trwającego 28 dni**.

Przed podaniem *ramucyrumabu* we wlewie zaleca się premedykację antagonistą receptora histaminowego H1 (na przykład difenhidraminą). W przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji nadwrażliwości, postępowanie, w tym modyfikacja premedykacji, powinno być zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

- 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*:

- 1) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2;

- 2) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg skali CPS (combined positive score) ≥ 5 ;

- 3) oznaczenie stężenia glukozy;

- 4) oznaczenie poziomu sodu, potasu;

- 5) 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);

schematów leczenia choroby zaawansowanej, w tym obejmujących *fluoropirymidynę*, *platynę* i *taksany* lub *irinotekan* (III linia leczenia).

Ponadto, w przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia *triflurydyną z typiracylem*, z potwierdzoną nadekspresją receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego wymagana jest wcześniejsza terapia anty-HER2.

- 4) leczenie *trastuzumabem derukstekanem* pacjentów z HER2 dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na *trastuzumabie* (II lub kolejne linie leczenia).

W programie istnieje możliwość jednorazowego zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem *niwolumabu*.

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 *niwolumabem*;
- 4) 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 *niwolumabem*;
- 5) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca - dotyczy leczenia *niwolumabem*;

Premedykacja przed podaniem *paklitakselu* powinna być zgodna z lokalną praktyką kliniczną.

1.3. triflurydyna z typiracylem

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

1.4. trastuzumab derukstekan

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

- 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;
- 2) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 6) oznaczenie stężenia glukozy – dotyczy leczenia *niwolumabem*;
- 7) oznaczenie poziomu sodu i potasu – dotyczy leczenia *niwolumabem*;
- 8) oznaczenie poziomu fT4 i TSH – dotyczy leczenia *niwolumabem*;
- 9) badanie parametrów układu krzepnięcia w razie wskazań klinicznych – dotyczy leczenia *ramucyrumabem*;
- 10) EKG w razie wskazań klinicznych;

- 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 9) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
- 10) nieobecność objawowych przerzutów do OUN – dotyczy leczenia *niwolumabem*, *triflurydyną* z *typiracylem* oraz *trastuzumabem derukstekanem*;
- 11) nieobecność przerzutów do OUN – dotyczy leczenia *ramucyrumabem*;
- 12) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
- 13) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego – dotyczy leczenia *niwolumabem*;
- 14) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 15) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
- 16) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.
- 17) nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka określana jako wynik IHC /3+/ lub IHC /2+//wynik + w badaniu ISH – dotyczy leczenia *trastuzumabem derukstekanem*.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

11) badanie ogólne moczu – dotyczy leczenia *triflurydyną* z *typiracylem*

Badania wykonuje się:

- nie rzadziej niż co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta w przypadku leczenia *niwolumabem*,
- przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia *ramucyrumabem*,
- przed każdym cyklem podania *triflurydyny* w skojarzeniu z *typiracylem*,
- u chorych poddawanych chemioterapii skojarzonej z *niwolumabem* badania umożliwiające podanie kolejnego kursu wykonuje się zgodnie z praktyką kliniczną,
- dodatkowo przed podaniem każdej dawki *paklitakselu* badania w ppkt. 1), 3), 4) i 5),
- dodatkowo każdorazowo należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego w przypadku leczenia *ramucyrumabem*,
- przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia *trastuzumabem derukstekanem*.

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

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach 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 *niwolumabem*, u chorych bez progresji lub niedopuszczalnej toksyczności leczenie *niwolumabem* trwa maksymalnie 24 miesiące.

Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić:

- 1) 12 tygodni w przypadku leczenia *niwolumabem*;
- 2) 8 tygodni w przypadku leczenia *ramucyrumabem* lub *triflurydyną z typiracylem*;
- 3) zgodnie z ChPL w przypadku *trastuzumabu derukstekanu*.

3. Kryteria wyłączenia

- 1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST (w przypadku *niwolumabu*, 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;

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 *niwolumabem*,
- nie rzadziej niż co 8 tygodni (lub przed zakończeniem co drugiego kursu jeśli leczenie było czasowo przerwane) w przypadku leczenia *ramucyrumabem*,
- nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia) w przypadku leczenia *triflurydyną z typiracylem*,
- nie rzadziej niż co 12 tygodni – w przypadku leczenia *trastuzumabem derukstekanem*.

Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii badania monitorujące skuteczność leczenia można wykonać zawsze w przypadku 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).

Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 4. pkt.

- 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.

4. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej

- 1) z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej;
- 2) kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej;
- 3) pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu;
- 4) pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.

1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.

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.

