

## 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
<b>LECZENIE RAKA PRZELYKU I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZELYKOWEGO</b>		
<p><b>Indeks wykorzystanych skrótów:</b>            AEG - ang. <i>adenocarcinoma of the esophagogastric junction</i>, gruczolakorak połączenia żołądkowo-przelykowego            EAC - ang. <i>esophageal adenocarcinoma</i>, gruczolakorak przełyku            ESCC - ang. <i>esophageal squamous cell carcinoma</i>, płaskonabłonkowy rak przełyku</p>		
<p>W programie finansuje się leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przelykowego lub jedną z dwóch linii leczenia zaawansowanego raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przelykowego substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>pembrolizumab</i>;</li> <li>2) <i>niwolumab</i>;</li> <li>3) <i>ipilimumab</i>;</li> <li>4) <i>tislelizumab</i>.</li> </ol> <p>Leczenie <b>uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przelykowego</b> obejmuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) leczenie adiuwantowe <i>niwolumabem</i> w monoterapii dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (płaskonabłonkowym lub gruczolowym) lub połączenia żołądkowo-przelykowego, z</li> </ol>	<p><b>1. Modyfikacja dawkowania</b>            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><b>2. Dawkowanie</b>  <b>2.1. <i>pembrolizumab</i></b>            Zalecana dawka <i>pembrolizumabu</i>: <b>200 mg co 3 tygodnie</b> lub <b>400 mg co 6 tygodni</b>.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie histologiczne w celu potwierdzenia określonego typu raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;</li> <li>2) stwierdzenie choroby resztkowej <math>\geq</math> ypT1 lub <math>\geq</math> ypN1 po zabiegu chirurgicznym R0 – dotyczy leczenia uzupełniającego <i>niwolumabem</i> w monoterapii;</li> <li>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;</li> <li>4) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg CPS (combined positive score):</li> </ol>

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  $\geq 10$  (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**

–  $\geq 5$  w przypadku leczenia EAC *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią,

–  $\geq 10$  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 ciąży 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

<p>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).</p> <p>3) leczenie <b>tislelizumabem</b> w skojarzeniu z <b>chemioterapią</b> zawierającą <b>po pochodną platyny</b> i <b>fluoropirymidynę</b> lub <b>po pochodną platyny</b> i <b>taksan (paklitaksel)</b> dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku z ekspresją PD-L1 <math>\geq 5\%</math> (I linia leczenia).</p> <p>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).</p> <p>4) leczenie <b>niwolumabem w monoterapii</b> dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych <b>platyny</b> w skojarzeniu z <b>fluoropirymidyną</b> (II linia leczenia).</p> <p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie chemioterapii zastosowanej w pierwszej linii leczenia, opartej na pochodnej <b>platyny</b> i <b>fluoropirymidynie</b>:</p> <p>a) progresja nowotworu lub nieakceptowalna toksyczność podczas w/w chemioterapii prowadząca do przerwania leczenia</p> <p>lub</p> <p>b) progresja nowotworu po zakończeniu w/w chemioterapii.</p>	<p>Zalecana dawka <b>niwolumabu</b> w skojarzeniu z <b>ipilimumabem</b>: <b>3 mg/kg mc. co 2 tygodnie</b> lub <b>360 mg co 3 tygodnie</b>.</p> <p>Zalecana dawka <b>ipilimumabu</b>: <b>1 mg/kg mc. co 6 tygodni</b>.</p> <p>W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania <b>ipilimumabu</b> możliwe jest odstawienie <b>ipilimumabu</b> i kontynuowanie leczenia <b>niwolumabem</b> w monoterapii.</p> <p><b>2.5. tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią</b></p> <p>Zalecana dawka <b>tislelizumabu</b>: <b>200 mg co 3 tygodnie</b> lub <b>400 mg co 6 tygodni</b>.</p> <p>Dawkowanie <b>chemioterapii</b> opartej na pochodnej <b>platyny</b> i <b>fluoropirymidynie</b> lub pochodnej <b>platyny</b> i <b>taksanie (paklitaksel)</b> w leczeniu skojarzonym z <b>tislelizumabem</b> prowadzone jest zgodnie z odpowiednimi ChPL oraz praktyką kliniczną.</p> <p>W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia <b>tislelizumabem</b>.</p> <p><b>2.6. tislelizumab w monoterapii</b></p> <p>Zalecana dawka <b>tislelizumabu</b>: <b>200 mg co 3 tygodnie</b> lub <b>400 mg co 6 tygodni</b>.</p>	<p>brzuszej lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej);</p> <p>19) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi;</li> <li>2) oznaczenie stężenia kreatyniny;</li> <li>3) oznaczenie stężenia glukozy – dotyczy leczenia <b>niwolumabem</b> lub <b>tislelizumabem</b>;</li> <li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej,</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>7) oznaczenie stężenia sodu i potasu – dotyczy leczenia <b>niwolumabem</b> lub <b>tislelizumabem</b>;</li> <li>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej – dotyczy leczenia <b>pembrolizumabem</b> lub <b>tislelizumabem</b>;</li> <li>9) oznaczenie wolnej T4 i TSH;</li> <li>10) EKG – dotyczy leczenia <b>niwolumabem</b> lub <b>tislelizumabem</b>.</li> </ol> <p>Badania wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nie rzadziej niż co 12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta, w przypadku leczenia ESCC lub EAC <b>niwolumabem</b> w skojarzeniu z chemioterapią albo <b>ipilimumabem</b> lub leczenia <b>tislelizumabem</b> w skojarzeniu z chemioterapią,</li> <li>– nie rzadziej niż co 8 tyg. w zależności od sytuacji klinicznej w przypadku leczenia <b>niwolumabem</b> w monoterapii (leczenie uzupełniające i leczenie ESCC) lub <b>tislelizumabem</b> w monoterapii,</li> </ul>
---	--	--

Stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne 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  $\geq 5$  (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

- 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),
- 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).

miesiący 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 gruczolakorakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS  $\geq 10$  (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 gruczołowy) lub połączenia żołądkowo-przełykowego bez przerzutów

#### 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.

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,

- rak płaskonabłonkowy przełyku w stadium przerzutowym lub nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym - dotyczy leczenia *tislelizumabem* 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):

-  $\geq 5$  w przypadku leczenia *EAC niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią,

-  $\geq 10$  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)  $\geq 1$  % – dotyczy leczenia ESCC *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią albo *ipilimumabem*;

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 *tislelizumabem* 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 *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią oraz leczenia EAC lub AEG *pembrolizumabem*;

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 *niwolumabem* w monoterapii (II linia leczenia ESCC) lub *pembrolizumabem* lub *tislelizumabem* w monoterapii trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

Leczenie *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią (ESCC lub EAC) albo *ipilimumabem* (ESCC) lub *tislelizumabem* w skojarzeniu z chemioterapią, u pacjentów bez progresji lub niedopuszczalnej toksyczności trwa maksymalnie 24 miesiące.

Leczenie uzupełniające (adiuwantowe) *niwolumabem* w monoterapii trwa maksymalnie 12 miesięcy.

Maksymalny okres opóźnienia podania kolejnego kursu leczenia może wynosić:

- 12 tygodni w przypadku leczenia *niwolumabem* 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.		
<b>LECZENIE RAKA ŻOŁĄDKA I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZĘŁYKOWEGO</b>		
<p>W programie finansuje się trzy linie leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>niwolumab</i>;</li> <li>2) <i>tislelizumab</i>;</li> <li>3) <i>ramucyrumab</i>;</li> <li>4) <i>triflurydyna z typiracylem</i>;</li> <li>5) <i>trastuzumab derukstekan</i>.</li> </ol> <p>Leczenie <b>zaawansowanego gruczolaka raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego</b> obejmuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) leczenie <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z <b>chemioterapią</b> skojarzoną opartą na <i>fluoropirymidynie (5FU)</i> i <b>pochoďnej platyny (oksalipatynie lub kapecytabinie</b> - według schematu <b>CAPOX</b> lub <b>FOLFOX</b>) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS <math>\geq 5</math> (I linia leczenia).</li> </ol> <p>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).</p>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p><b>1.1. niwolumab</b></p> <p>Szczegóły dotyczące dawkowania i sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Dawkowanie chemioterapii opartej na <i>fluoropirymidynie (5FU)</i> i pochodnej <i>platyny (oksalipatynie lub kapecytabinie</i> - według schematu <i>CAPOX</i> lub <i>FOLFOX</i>) stosowanej w leczeniu skojarzonym zgodnie z odpowiednimi ChPL oraz praktyką kliniczną.</p> <p>W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia <i>niwolumabem</i>.</p> <p><b>1.2. tislelizumab</b></p> <p>Zalecana dawka <i>tislelizumabu</i>: <b>200 mg co 3 tygodnie</b> lub <b>400 mg co 6 tygodni</b>.</p> <p>Dawkowanie chemioterapii opartej na <i>fluoropirymidynie</i> i pochodnej <i>platyny (cisplatyna + 5-fluorouracyl</i> lub schemat</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p><b>1.1. Badania ogólne</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie histologiczne w celu potwierdzenia gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie stężenia kreatyniny;</li> <li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>7) test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym;</li> <li>8) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian i wskazań klinicznych;</li> <li>9) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy;</li> <li>10) elektrokardiografia (EKG);</li> <li>11) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p><b>1.2. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia <i>niwolumabem</i> lub <i>tislelizumabem</i>:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2;</li> </ol>

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 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 *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*.

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 *fluoropirymidynę*, *platynę* i *taksany* lub *irynotekan* (III linia leczenia).

Ponadto, w przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia *triflurydyną* z *typiracylem*, z potwierdzoną

*CAPOX*) 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 *tislelizumabem*.

### 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 *paklitakselu*: **80 mg/m<sup>2</sup>**, 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 difenhydraminą). W przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji nadwrażliwości, postępowanie, w tym modyfikacja premedykacji, powinno być zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

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

### 1.4. *triflurydyna* z *typiracylem*

2) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg skali CPS (combined positive score)  $\geq 5$  – dotyczy leczenia *niwolumabem*;

3) 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*;

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-godzinny 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

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 wcześniej schemat leczenia oparty na *trastuzumabie* (II lub kolejne linie leczenia).

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

### 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)  $\geq 5$  – dotyczy leczenia *niwolumabem*;
- 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 *tislelizumabem*
- 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 *niwolumabem* lub *tislelizumabem*;

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

### 1.5. *trastuzumab derukstekan*

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

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* lub *tislelizumabem*;
- 7) oznaczenie poziomu sodu i potasu – dotyczy leczenia *niwolumabem* lub *tislelizumabem*;
- 8) oznaczenie poziomu fT4 i TSH – dotyczy leczenia *niwolumabem* lub *tislelizumabem*;
- 9) badanie parametrów układu krzepnięcia w razie wskazań klinicznych – dotyczy leczenia *ramucyrumabem*;
- 10) EKG w razie wskazań klinicznych;
- 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* lub *tislelizumabem*,
- przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia *ramucyrumabem*,
- przed każdym cyklem podania *triflurydyny* w skojarzeniu z *typiracylem*,

- 6) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca - dotyczy leczenia *niwolumabem* lub *tislelizumabem*;
- 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 8) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca 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 *niwolumabem* lub *tislelizumabem* lub *triflurydyną* z *typiracylem* lub *trastuzumabem derukstekanem*;
- 12) nieobecność przerzutów do OUN – dotyczy leczenia *ramucyrumabem*;
- 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 *niwolumabem* lub *tislelizumabem*;
- 15) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 16) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
- 17) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.

- u chorych poddawanych chemioterapii skojarzonej z *niwolumabem* lub chemioterapii skojarzonej z *tislelizumabem* 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 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* lub *tislelizumabem* lub *trastuzumabem derukstekanem*,
- nie rzadziej niż co 8 tygodni (lub przed zakończeniem co drugiego kursu jeśli leczenie było czasowo przerwane) w przypadku leczenia *ramucyrumabem*,

18) 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.

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* lub *tislelizumabem*, 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 *niwolumabem* lub *tislelizumabem*;
- 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

- 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*.

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).

## 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

<p><i>niwolumabu</i>, w razie potrzeby powinna być potwierdzona na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni);</p> <ol style="list-style-type: none"><li>2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</li><li>3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li><li>4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</li><li>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li><li>6) pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;</li><li>7) okres ciąży lub karmienia piersią;</li><li>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.</li></ol>		<p>papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ;</p> <ol style="list-style-type: none"><li>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.</li></ol>
---	--	--