Załącznik B.58.

**LECZENIE CHORYCH NA RAKA PRZEŁYKU, POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO I ŻOŁĄDKA (ICD-10: C15-C16)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE  W RAMACH PROGRAMU** |
| **LECZENIE RAKA PRZEŁYKU I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO** | | |
| **Indeks wykorzystanych skrótów:**  AEG - ang. *adenocarcinoma of the esophagogastric* junction, gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego  EAC - ang. *esophageal adenocarcinoma*, gruczolakorak przełyku  ESCC - ang. *esophageal squamous cell carcinoma*, płaskonabłonkowy rak przełyku | | |
| W programie finansuje się leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego lub jedną z dwóch linii leczenia zaawansowanego raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego substancjami:   * + - 1. ***pembrolizumab*;**       2. ***niwolumab*;**       3. ***ipilimumab*;**       4. ***tislelizumab*.**   Leczenie **uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego** obejmuje:   * + - 1. leczenie adiuwantowe ***niwolumabem*** w **monoterapii** dorosłych pacjentów z rakiem przełyku (płaskonabłonkowym lub gruczołowym) lub połączenia żołądkowo-przełykowego, 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 ≥ 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).   * + - 1. 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 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).   * + - 1. 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 ≥ 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).   * + - 1. 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*:   * + - * 1. progresja nowotworu lub nieakceptowalna toksyczność podczas w/w chemioterapii prowadząca do przerwania leczenia   lub   * + - * 1. progresja nowotworu po zakończeniu w/w chemioterapii.   Stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie.   * + - 1. 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*:   * + - * 1. progresja nowotworu lub nieakceptowalna toksyczność podczas w/w chemioterapii prowadząca do przerwania leczenia   lub   * + - * 1. 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 immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie).   * + - 1. 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 gruczołowy) lub połączenia żołądkowo-przełykowego bez przerzutów odległych z chorobą ocenioną mikroskopowo ≥ ypT1 lub ≥ 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;   * + - 1. 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;   * + - 1. udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg TPS (tumor proportion score) ≥ 1 % – dotyczy leczenia ESCC *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią albo *ipilimumabem*;       2. udokumentowana i potwierdzona ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 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;       3. 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*;       4. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;       5. sprawność w stopniu 0-1 według skali ECOG;       6. brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca;       7. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;       8. brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);       9. nieobecność objawowych przerzutów do OUN;       10. nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego;       11. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;       12. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;       13. zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;       14. 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.   1. **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*.  1. **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. | 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.   1. **Dawkowanie**    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 ChPL oraz praktyką kliniczną.   * 1. ***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.**   * 1. ***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*.   * 1. ***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**.  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. ***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.*   * 1. ***tislelizumab* w monoterapii**   Zalecana dawka ***tislelizumabu***: **200 mg co 3 tygodnie** lub **400 mg co 6 tygodni**. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. badanie histologiczne w celu potwierdzenia określonego typu raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;        2. stwierdzenie choroby resztkowej ≥ ypT1 lub ≥ 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* w skojarzeniu z chemioterapią,  ≥ 10 w przypadku leczenia *pembrolizumabem* w skojarzeniu z chemioterapią;   * + - 1. potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg TPS (tumor proportion score) ≥ 1 % - dotyczy leczenia ESCC *niwolumabem* w skojarzeniu z chemioterapią albo *ipilimumabem*;       2. potwierdzenie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 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;       3. morfologia krwi z rozmazem;       4. oznaczenie stężenia kreatyniny;       5. oznaczanie stężenia glukozy;       6. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;       7. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;       8. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;       9. oznaczenie poziomu sodu, potasu – dotyczy leczenia *niwolumabem* lub *tislelizumabem*;       10. oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej – dotyczy leczenia *pembrolizumabem* lub *tislelizumabem*;       11. oznaczenie poziomu fT4 i TSH;       12. test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym;       13. elektrokardiografia (EKG) – dotyczy leczenia *niwolumabem* lub *tislelizumabem*;       14. badanie obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów (tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej);       15. inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.  1. **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*,  u chorych poddawanych chemioterapii skojarzonej z *niwolumabem*, badania umożliwiające podanie kolejnego kursu wykonuje się zgodnie z praktyka 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*.   1. **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).   1. **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. |
| **LECZENIE RAKA ŻOŁĄDKA I POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO** | | |
| 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).   * + - 1. 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 ≥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   * + - 1. 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 progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi *platyny* i *fluoropirymidyną*.   * + - 1. 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 nadekspresją receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego wymagana jest wcześniejsza terapia anty-HER2.   * + - 1. 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) ≥ 5 – dotyczy leczenia *niwolumabem*;        4. udokumentowana i potwierdzona ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 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*;        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.        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.   1. **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.*  1. **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;        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. | 1. **Dawkowanie**    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. ***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 toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia *tislelizumabem.*   * 1. ***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 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. ***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. ***trastuzumab derukstekan***   Szczegóły dotyczące dawkowania i sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    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.    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 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.    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.    4. Badania wykonywane dodatkowo w przypadku leczenia ***triflurydyną* z *typiracylem*:**       * 1. badanie ogólne moczu.    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* 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*,  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*.   1. **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*,  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).   1. **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. |