

**LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD -10 C43)**

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<b>Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem</b>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV;</li> <li>2) nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy chorych, którzy otrzymywali uzupełniające leczenie pooperacyjne – wymienieni chorzy mogą być kwalifikowani do leczenia ipilimumabem po wspomnianym leczeniu uzupełniającym oraz jednej linii leczenia systemowego z powodu uogólnienia nowotworu);</li> <li>3) rozpoczynanie leczenia ipilimumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia (chemioterapia, immunoterapia, biochemioterapia, radioterapia, chirurgiczne leczenie);</li> <li>4) nieobecne przerzuty w mózgu lub stan bezobjawowy po przebyciu leczenia chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</li> <li>5) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;</li> <li>6) wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie:</b></p> <p>Zalecana dawka ipilimumabu wynosi 3 mg/kg i obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie (leczenie w tygodniach 1, 4, 7 i 10).</p> <p>Lek podawany jest w 90-minutowym wlewie dożylnym. Zaleca się pierwszą pełną ocenę odpowiedzi nowotworu na leczenie po tygodniu 12 lub po podaniu ostatniej dawki całego leczenia. Dawkę całkowitą należy obliczyć następująco:</p> <p>- masa ciała pacjenta w kg x 3 mg = dawka całkowita w mg.</p> <p>Całkowitą objętość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <p>- dawka całkowita w mg <math>\div</math> 5 mg/ml = objętość wlewu w ml.</p> <p>Szybkość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <p>- objętość wlewu w ml <math>\div</math> 90 minut = szybkość wlewu w ml/min.</p> <p>Ipilimumab nie może być stosowany łącznie z:</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka;</li> <li>2) diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej/skórze);</li> <li>3) pomiar masy ciała;</li> <li>4) pełne badanie przedmiotowe;</li> <li>5) ocena sprawności w skali ECOG;</li> <li>6) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględna liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek,</li> <li>b) parametry biochemiczne surowicy: albuminy, fosfataza alkaliczna, amylaza, aminotransferazy (ALT/AST), bilirubina (związana i całkowita), wapń, kreatynina, glukoza, mocznik, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), białko całkowite, kwas moczowy, elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,</li> <li>c) badanie ogólne moczu.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia:</b></p>

<p>7) antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz do 26 tygodni po podaniu ostatniej dawki ipilimumabu;</p> <p>8) laboratoryjne badania (przed rozpoczęciem leczenia) o wartościach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>liczba białych krwinek <math>\geq 2000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>liczba granulocytów obojętnochłonnych <math>\geq 1000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>liczba płytek <math>\geq 75 \times 10^3/\mu\text{l}</math>,</li> <li>stężenie hemoglobiny <math>\geq 9 \text{ g/dl}</math> (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych),</li> <li>stężenie kreatyniny <math>\leq 2 \times \text{GGN}</math> (górną granicę normy),</li> <li>aktywność aminotransferaz AST/ALT <math>\leq 2,5 \times \text{GGN}</math> u pacjentów bez przerzutów do wątroby i <math>\leq 5 \times \text{GGN}</math> u pacjentów z przerzutami do wątroby,</li> <li>stężenie bilirubiny <math>\leq 2 \times \text{GGN}</math> (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż <math>3,0 \text{ mg/dl}</math>).</li> </ol> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie:</b></p> <p>Leczenie – w przypadku dobrej tolerancji i uzyskania obiektywnych korzyści – może trwać 10 tygodni (zastosowanie leku w tygodniach 1., 4., 7. i 10.). W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji lub cech progresji choroby według kryteriów immunologicznej odpowiedzi leczenie powinno być odroczone lub przerywane.</p> <p>Kryteria immunologicznej odpowiedzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>irCR – całkowite ustąpienie wszystkich zmian (mierzalnych i niemierzalnych oraz brak nowych zmian) potwierdzone przez powtórna oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji;</li> <li>irPR – zmniejszenie się zaawansowania nowotworu <math>\geq 50\%</math> względem stanu wyjściowego potwierdzone kolejną oceną</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>innym przeciwciałem monoklonalnym;</li> <li>inhibitorem kinazy BRAF;</li> <li>inhibitorem kinazy MEK.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach) – po 12 tygodniach leczenia;</li> <li>pomiar masy ciała;</li> <li>pełne badanie przedmiotowe;</li> <li>ocena sprawności w skali ECOG;</li> <li>badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> <li>badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględna liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek,</li> <li>parametry biochemiczne surowicy: albuminy, fosfataza alkaliczna, amylaza, aminotransferazy (ALT/AST), bilirubina (związana i całkowita), wapń, kreatynina, mocznik, kwas moczowy, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), białko całkowite, elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu), TSH i wolna T4,</li> <li>badanie ogólne moczu;</li> </ol> </li> <li>ocena zdarzeń niepożądanych.</li> </ol> <p>Wyniki wszystkich badań (biochemicznych i hematologicznych), muszą być dostępne i przeanalizowane przed każdym podaniem leku. Zaleca się, aby wszystkie próbki do badań laboratoryjnych w fazie indukcji były pobrane w okresie do 7 dni przed podaniem dawki ipilimumabu.</p> <p><b>3. Monitorowanie programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej</li> </ol>
--	---	---

<p>wykonana przynajmniej 4 tygodnie po pierwszej dokumentacji;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- irSD – nieobecność kryteriów irCR lub irPR oraz nieobecność irPD;</li><li>- irPD – zwiększenie zaawansowania guza o <math>\geq 25\%</math> względem minimalnego zarejestrowanego stopnia zaawansowania potwierdzone powtórnią oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji.</li></ul> <p>Czasowe przerwanie (zawieszenie) leczenia może mieć miejsce w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub znaczącego pogorszenia stanu sprawności pacjenta.</p> <p>W razie wystąpienia przynajmniej jednego z następujących zdarzeń niepożądanych konieczne może być wstrzymanie dawki ipilimumabu:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia <math>\geq 2</math> niezwiązane ze skórą (włącznie z irAE), z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;</li><li>2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego w stopniu <math>\geq 3</math>;</li><li>3) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia <math>\geq 3</math> dotyczące skóry, niezależnie od związku przyczynowego.</li></ol> <p>Należy wznowić leczenie ipilimumabem, jeżeli nasilenie zdarzeń niepożądanych zmniejszy się do stopnia <math>\leq 1</math> a następnie powrócić do dawkowania do chwili podania wszystkich 4 dawek lub do 16 tygodni po pierwszej dawce, cokolwiek nastąpi wcześniej.</p> <p>Następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wymagają trwałego przerwania leczenia ipilimumabem:</p>		<p>przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <ol style="list-style-type: none"><li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li></ol>
--	--	--

- 1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane w stopniu  $\geq 3$  niezwiązane ze skórą, z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;
- 2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego stopnia  $\geq 4$  z wyjątkiem AST, ALT lub bilirubiny całkowitej;
- 3) aktywność AST lub ALT  $>8$  GGN;
- 4) stężenie bilirubiny całkowitej  $> 5$  GGN;
- 5) dowolne inne zdarzenie niepożądane stopnia  $\geq 4$ ;
- 6) jakiegokolwiek ból oka lub zmniejszenie ostrości widzenia stopnia  $\geq 2$ , które nie reaguje na leczenie miejscowe i nie ulega poprawie do stopnia  $\leq 1$  w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, bądź które wymaga leczenia ogólnoustrojowego.

### 3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres badania oraz przez 8 tygodni po jego zakończeniu;
- 2) kobiety w ciąży lub karmiące piersią;
- 3) kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego przy włączeniu do badania lub przed podaniem ipilimumabu;
- 4) chorzy przyjmujący jakiegokolwiek inne ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe (w tym – jakiegokolwiek leczenie eksperymentalne);
- 5) chorzy z autoimmunologicznymi chorobami – potwierdzoną chorobą zapalną jelit w wywiadzie (w tym – wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna), objawową chorobą układową w wywiadzie (np. reumatoidalne zapalenie stawów, postępująca twardzina uogólniona, toczeń rumieniowaty układowy, autoimmunologiczne zapalenie naczyń), zaburzenia neuropatyczne pochodzenia autoimmunologicznego (zespół Guillaina-Barrégo lub

<p>miastenia). Nie dotyczy przypadków występowania bielactwa nabytego;</p> <p>6) chorzy z potwierdzonym zakażeniem HIV, HBV lub HCV (niezależnie od skuteczności stosowanego leczenia przeciwwirusowego);</p> <p>7) chorzy z innym współistniejącym nowotworem złośliwym (wyjątek – odpowiednio leczony rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak powierzchniowy pęcherza lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>);</p> <p>8) chorzy przyjmujący jakiegokolwiek nieonkologiczne szczepienia przeciwko chorobom zakaźnym w okresie 4 tygodni przed i 4 tygodni po każdej dawce ipilimumabu (wyjątek – amantadyna i flumadyna);</p> <p>9) chorzy ze stanami zagrażającymi życiu, które wymagają podawania dużych dawek leków immunosupresyjnych oraz długotrwałego stosowania kortykosteroidów</p> <p>10) chorzy na czerniaka gałki ocznej.</p>		
<p><b>Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem</b></p>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji:</b></p> <p>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV;</p> <p>2) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</p> <p>3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;</p>	<p><b>1. Dawkowanie:</b></p> <p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Niwolumab lub pembrolizumab nie może być stosowany łącznie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) innym przeciwciałem monoklonalnym;</li> <li>b) inhibitorem kinazy BRAF;</li> <li>c) inhibitorem kinazy MEK.</li> </ul>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka;</li> <li>2) diagnostyka obrazowa umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej lub skórze);</li> <li>3) pomiar masy ciała;</li> <li>4) pełne badanie przedmiotowe;</li> <li>5) ocena sprawności w skali ECOG;</li> <li>6) ocena obecności mutacji BRAF V600;</li> <li>7) test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>8) elektrokardiogram (EKG);</li> </ul>

- 4) brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1;
- 5) rozpoczęcie leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;
- 6) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;
- 7) wiek  $\geq 18$  lat;
- 8) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;
- 9) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:
  - a) liczba leukocytów  $\geq 2000/\mu\text{L}$ ,
  - b) liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 1000/\mu\text{L}$ ,
  - c) liczba płytek  $\geq 75\ 000/\mu\text{L}$ ,
  - d) stężenie hemoglobiny  $\geq 9\ \text{g/dL}$  lub  $\geq 5,6\ \text{mmol/L}$
  - e) stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
  - f) aktywność AST/ALT  $\leq 2,5 \times \text{GGN}$  stężenie bilirubiny całkowitej  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$  lub bilirubiny bezpośredniej  $\leq \text{GGN}$  u pacjentów z poziomem bilirubiny całkowitej  $> 1,5 \text{ GGN}$
- 10) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 11) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

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

- 9) badania laboratoryjne:
  - a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek,
  - b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej  $> 1,5 \text{ GGN}$ ), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,
  - c) badanie ogólne moczu.

**2. Antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet** w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki niwolumabu lub pembrolizumabu.

## 3. Monitorowanie leczenia:

- 1) diagnostyka obrazowa umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej lub skórze)
  - a) dla niwolumabu - po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji;
  - b) dla pembrolizumabu - przed upływem 12 tygodnia leczenia, następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji;
- 2) badania laboratoryjne dla pembrolizumabu co 6 – 12 tygodni:
  - a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek,
  - b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina

### 3. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) progresja choroby;
- 2) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;
- 3) wystąpienie epizodu ciężkiej toksyczności niezwiązanej z lekiem;
- 4) brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosterydów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki  $\leq 10$  mg prednizonu na dobę lub dawki równoważnej w ciągu 12 tygodni;
- 5) istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza lub pacjenta;
- 6) objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki pembrolizumabu lub niwolumabu;
- 7) wystąpienie toksyczności zagrażającej życiu ( w stopniu 4) z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych suplementacją hormonalną;
- 8) wystąpienie toksyczności pochodzenia immunologicznego takich jak:
  - a) zapalenie płuc stopnia 3 lub 4 lub nawracające stopnia 2,
  - b) zapalenie jelita grubego stopnia 4,
  - c) zapalenie nerek stopnia 3 lub 4 ze stężeniami kreatyniny 3 razy powyżej GGN,
  - d) zapalenie wątroby stopnia 3 lub 4 związane ze:
    - i. wzrostem ALT lub AST 5 razy powyżej GGN lub stężenia bilirubiny całkowitej 3 razy powyżej GGN,
    - ii. u pacjentów z przerzutami do wątroby , którzy rozpoczynają leczenie z umiarkowanym wzrostem ( stopień 2) AST lub ALT jeżeli AST lub ALT rośnie 50% powyżej w stosunku do wartości wyjściowych i trwa 1 tydzień lub dłużej;
- 9) wystąpienie po raz drugi epizodu toksyczności stopnia 3 lub 4;

- całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej  $> 1,5$  GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,
- c) badanie ogólne moczu..
- 3) badania laboratoryjne dla niwolumabu co 6 tygodni:
    - a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek,
    - b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej  $> 1,5$  GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,
    - c) badanie ogólne moczu..
  - 4) Ocena działań niepożądanych.

### 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 rejestrze (SMPT) 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,

<p>10) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 4 miesiące po jego zakończeniu;</p> <p>11) kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</p>		<p>zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	---