

Załącznik B.59.

**LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH IPILIMUMABEM (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>
<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 przebytych leczeniu 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> <li>7) antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz do 26 tygodni po podaniu ostatniej dawki ipilimumabu;</li> <li>8) laboratoryjne badania (przed rozpoczęciem leczenia) o wartościach: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) liczba białych krwinek <math>\geq 2000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>b) liczba granulocytów obojętnochłonnych <math>\geq 1000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>c) liczba płytek <math>\geq 75 \times 10^3/\mu\text{l}</math>,</li> <li>d) stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl (możliwe przetoczenie</li> </ol> </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> <ul style="list-style-type: none"> <li>- masa ciała pacjenta w kg x 3 mg = dawka całkowita w mg.</li> </ul> <p>Całkowitą objętość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dawka całkowita w mg <math>\div 5</math> mg/ml = objętość wlewu w ml.</li> </ul> <p>Szybkość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- objętość wlewu w ml <math>\div 90</math> minut = szybkość wlewu w ml/min.</li> </ul> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki ani modyfikacji dawkowania ipilimumabu.</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/skórce);</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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach) – po 12 tygodniach leczenia;</li> <li>2) pomiar masy ciała;</li> <li>3) pełne badanie przedmiotowe;</li> <li>4) ocena sprawności w skali ECOG;</li> <li>5) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględna</li> </ol> </li> </ol>

<p>krwi/produktów krwiopochodnych),</p> <p>e) stężenie kreatyniny <math>\leq 2 \times</math> GGN (górną granicę normy),</p> <p>f) aktywność aminotransferaz AST/ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i <math>\leq 5 \times</math> GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby,</p> <p>g) stężenie bilirubiny <math>\leq 2 \times</math> GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl).</p> <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 wykonaną przynajmniej 4 tygodnie po pierwszej dokumentacji;</li><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 powtórna 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>liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek,</p> <p>b) 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,</p> <p>c) badanie ogólne moczu;</p> <p>6) ocena zdarzeń niepożądanych.</p> <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>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li><li>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;</li><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>
--	--	--

W razie wystąpienia przynajmniej jednego z następujących zdarzeń niepożądanych konieczne może być wstrzymanie dawki ipilimumabu:

- 1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia  $\geq 2$  niezwiązane ze skórą (włącznie z irAE), z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;
- 2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego w stopniu  $\geq 3$ ;
- 3) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia  $\geq 3$  dotyczące skóry, niezależnie od związku przyczynowego.

Należy wznowić leczenie ipilimumabem, jeżeli nasilenie zdarzeń niepożądanych zmniejszy się do stopnia  $\leq 1$  a następnie powrócić do dawkowania do chwili podania wszystkich 4 dawek lub do 16 tygodni po pierwszej dawce, cokolwiek nastąpi wcześniej.

Następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wymagają trwałego przerwania leczenia ipilimumabem:

- 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;

<ol style="list-style-type: none"><li>2) kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li><li>3) kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego przy włączeniu do badania lub przed podaniem ipilimumabu;</li><li>4) chorzy przyjmujący jakiegokolwiek inne ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe (w tym – jakiegokolwiek leczenie eksperymentalne);</li><li>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 miastenia). Nie dotyczy przypadków występowania bielactwa nabytego;</li><li>6) chorzy z potwierdzonym zakażeniem HIV, HBV lub HCV (niezależnie od skuteczności stosowanego leczenia przeciwwirusowego);</li><li>7) chorzy z innym współistniejącym nowotworem złośliwym (wyjątek – odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak powierzchniowy pęcherza lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>);</li><li>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);</li><li>9) chorzy ze stanami zagrażającymi życiu, które wymagają podawania dużych dawek leków immunosupresyjnych oraz długotrwałego stosowania kortykosteroidów;</li><li>10) chorzy na czerniaka gałki ocznej.</li></ol>		
--	--	--