

Załącznik B.59.

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; 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); 3) rozpoczynanie leczenia ipilimumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia (chemioterapia, immunoterapia, biochemioterapia, radioterapia, chirurgiczne leczenie); 4) nieobecne przerzuty w mózgu lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu; 5) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1; 6) wiek ≥ 18 lat; 7) antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz do 26 tygodni po podaniu ostatniej dawki ipilimumabu; 8) laboratoryjne badania (przed rozpoczęciem leczenia) o wartościach: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba białych krwinek $\geq 2000/\mu\text{l}$, b) liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, c) liczba płytek $\geq 75 \times 10^3/\mu\text{l}$, 	<p>1. Dawkowanie:</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.</p> <p>Dawkę całkowitą należy obliczyć następująco: - masa ciała pacjenta w kg $\times 3$ mg = dawka całkowita w mg.</p> <p>Całkowitą objętość wlewu należy obliczyć następująco: - dawka całkowita w mg $\div 5$ mg/ml = objętość wlewu w ml.</p> <p>Szybkość wlewu należy obliczyć następująco: - objętość wlewu w ml $\div 90$ minut = szybkość wlewu w ml/min.</p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki ani modyfikacji dawkowania ipilimumabu.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka; 2) diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej/skórce); 3) pomiar masy ciała; 4) pełne badanie przedmiotowe; 5) ocena sprawności w skali ECOG; 6) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek, 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, c) badanie ogólne moczu. <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach) – po 12 tygodniach leczenia; 2) pomiar masy ciała; 3) pełne badanie przedmiotowe; 4) ocena sprawności w skali ECOG; 5) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna

- d) stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych),
- e) stężenie kreatyniny ≤ 2 x GGN (górną granicę normy),
- f) aktywność aminotransferaz AST/ALT $\leq 2,5$ x GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i ≤ 5 x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby,
- g) stężenie bilirubiny ≤ 2 x GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl).

2. Określenie czasu leczenia w programie:

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.

Kryteria immunologicznej odpowiedzi:

- 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;
- irPR – zmniejszenie się zaawansowania nowotworu $\geq 50\%$ względem stanu wyjściowego potwierdzone kolejną oceną wykonaną przynajmniej 4 tygodnie po pierwszej dokumentacji;
- irSD – nieobecność kryteriów irCR lub irPR oraz nieobecność irPD;
- irPD – zwiększenie zaawansowania guza o $\geq 25\%$ względem minimalnego zarejestrowanego stopnia zaawansowania potwierdzone powtórna oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji.

Czasowe przerwanie (zawieszenie) leczenia może mieć miejsce w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub

morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględna liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek,

- 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,

- c) badanie ogólne moczu;

- 6) ocena zdarzeń niepożądanych.

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.

3. 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, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

<p>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">1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 2 niezwiązane ze skórą (włącznie z irAE), z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego w stopniu ≥ 3;3) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3 dotyczące skóry, niezależnie od związku przyczynowego. <p>Należy wznowić leczenie ipilimumabem, jeżeli nasilenie zdarzeń niepożądanych zmniejszy się do stopnia ≤ 1 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> <ol style="list-style-type: none">1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane w stopniu ≥ 3 niezwiązane ze skórą, z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego stopnia ≥ 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 ≥ 4;6) jakiegokolwiek ból oka lub zmniejszenie ostrości widzenia stopnia ≥ 2, które nie reaguje na leczenie miejscowe i nie ulega poprawie do stopnia ≤ 1 w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, bądź które wymaga leczenia ogólnoustrojowego. <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu		
--	--	--

<p>uniknięcia ciąży przez cały okres badania oraz przez 8 tygodni po jego zakończeniu;</p> <p>2) kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</p> <p>3) kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego przy włączeniu do badania lub przed podaniem ipilimumabu;</p> <p>4) chorzy przyjmujący jakiegokolwiek inne ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe (w tym – jakiegokolwiek leczenie eksperymentalne);</p> <p>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;</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 podstawnokomórkowy 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>		
--	--	--