

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		
<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 \geq 18 lat; 7) antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz do 26 	<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. 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 \div 5 mg/ml = objętość wlewu w ml.</p> <p>Szybkość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <p>- objętość wlewu w ml \div 90 minut = szybkość wlewu w ml/min.</p> <p>Ipilimumab nie może być stosowany łącznie z:</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

<p>tygodni po podaniu ostatniej dawki ipilimumabu;</p> <p>8) laboratoryjne badania (przed rozpoczęciem leczenia) o wartościach:</p> <ol style="list-style-type: none"> liczba białych krwinek $\geq 2000/\mu\text{l}$, liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, liczba płytek $\geq 75 \times 10^3/\mu\text{l}$, stężenie hemoglobiny $\geq 9 \text{ g/dl}$ (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych), stężenie kreatyniny $\leq 2 \times \text{GGN}$ (górną granicą normy), aktywność aminotransferaz AST/ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ u pacjentów bez przerzutów do wątroby i $\leq 5 \times \text{GGN}$ u pacjentów z przerzutami do wątroby, stężenie bilirubiny $\leq 2 \times \text{GGN}$ (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl). <p>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.</p> <p>Kryteria immunologicznej odpowiedzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ol style="list-style-type: none"> innym przeciwciałem monoklonalnym; inhibitorem kinazy BRAF; inhibitorem kinazy MEK. 	<p>w wybranych przypadkach) – po 12 tygodniach leczenia;</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) pomiar masy ciała; 3) pełne badanie przedmiotowe; 4) ocena sprawności w skali ECOG; 5) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek, 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, badanie ogólne moczu; 6) ocena zdarzeń niepożądanych. <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>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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;
--	---	--

irPD;

- irPD – zwiększenie zaawansowania guza o $\geq 25\%$ względem minimalnego zarejestrowanego stopnia zaawansowania potwierdzone powtórnią 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 znaczącego pogorszenia stanu sprawności pacjenta.

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

- 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.

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.

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

- 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) 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.

- 3) aktywność AST lub ALT >8 GGN;
- 4) stężenie bilirubiny całkowitej > 5 GGN;
- 5) dowolne inne zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 4 ;
- 6) jakikolwiek 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.

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 miastenia). Nie dotyczy przypadków występowania bielactwa nabytego;
- 6) chorzy z potwierdzonym zakażeniem HIV, HBV lub HCV (niezależnie od skuteczności stosowanego leczenia przeciwwirusowego);
- 7) chorzy z innym współistniejącym nowotworem złośliwym

<p>(wyjątek – odpowiednio leczony rak podstawnocomórkowy 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>Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem</p>		
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</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>4) brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1;</p> <p>5) rozpoczęcie leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;</p> <p>6) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu</p>	<p>1. Dawkowanie:</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"> a) innym przeciwciałem monoklonalnym; b) inhibitorem kinazy BRAF; c) inhibitorem kinazy MEK. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka; 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); 3) pomiar masy ciała; 4) pełne badanie przedmiotowe; 5) ocena sprawności w skali ECOG; 6) ocena obecności mutacji BRAF V600; 7) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 8) elektrokardiogram (EKG); 9) badania laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> 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,

- chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;
- 7) wiek ≥ 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.

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

- 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 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..
- 3) badania laboratoryjne dla niwolumabu co 6 tygodni:
 - a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek,

<p>dawki ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub dawki równoważnej w ciągu 12 tygodni;</p> <p>5) istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza lub pacjenta;</p> <p>6) objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki pembrolizumabu lub niwolumabu;</p> <p>7) wystąpienie toksyczności zagrażającej życiu (w stopniu 4) z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych suplementacją hormonalną;</p> <p>8) wystąpienie toksyczności pochodzenia immunologicznego takich jak:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> 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; <p>9) wystąpienie po raz drugi epizodu toksyczności stopnia 3 lub 4;</p> <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>		<ol style="list-style-type: none"> 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.. <p>4) Ocena działań niepożądanych.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.
---	--	--