

**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>
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie</b></p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia ipilimumabem, lub niwolumabem, lub pembrolizumabem, lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem</b></p> <p>1) Histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV oraz:</p> <p>a) w przypadku monoterapii ipilimumabem: 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),</p> <p>b) w przypadku terapii niwolumabem, lub pembrolizumabem, lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem:</p> <p>– brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu) oraz</p> <p>i. brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry, albo</p> <p>ii. nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe stosowane w zaawansowanym stadium czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem). Farmakologiczne leczenie</p>	<p><b>1. Dawkowanie ipilimumabu w monoterapii (w drugiej linii leczenia)</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). Ipilimumab nie może być stosowany łącznie z:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) innym przeciwciałem monoklonalnym;</li> <li>2) inhibitorem kinazy BRAF;</li> <li>3) inhibitorem kinazy MEK.</li> </ol> <p><b>2. Dawkowanie niwolumabu lub pembrolizumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem</b></p> <p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Niwolumab lub pembrolizumab, lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem nie może być stosowany łącznie z:</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do programu</b></p> <p><b>1.1. Badania przy kwalifikacji do leczenia ipilimumabem, lub niwolumabem, lub pembrolizumabem lub terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem lub terapii niwolumabem lub pembrolizumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Histologiczne potwierdzenie czerniaka;</li> <li>2) Ocena ekspresji PDL-1 metodami immunohistochemicznymi na materiale utrwalonym z czerniaka - dotyczy terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem;</li> <li>3) Diagnostyka obrazowa: RTG, PET-TK, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach - zmiany w tkance podskórnej lub skórze);</li> <li>4) Pomiar masy ciała;</li> <li>5) Pełne badanie przedmiotowe;</li> <li>6) Ocena sprawności w skali ECOG;</li> <li>7) Ocena obecności mutacji BRAF V600;</li> <li>8) Test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>9) Elektrokardiogram (EKG);</li> </ol>

<p>systemowe (w tym z użyciem anty-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) Zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</li> <li>3) Stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;</li> <li>4) Wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>5) Do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem kwalifikowani są pacjenci z ekspresją PDL-1 poniżej 5%;</li> <li>6) Rozpoczynanie leczenia w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;</li> <li>7) Brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</li> <li>8) Antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz do 16 tygodni po podaniu ostatniej dawki;</li> <li>9) Wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek;</li> <li>10) Wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>11) Brak przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.2. Kryteria kwalifikacji do leczenia uzupełniającego czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych (dotyczy niwolumabu lub pembrolizumabu) lub z przerzutami odległymi (dotyczy tylko niwolumabu), po całkowitej resekcji - nie później niż 16 tygodni wstecz;</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) innym przeciwciałem monoklonalnym (wyjątek stanowi skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem);</li> <li>2) inhibitorem kinazy BRAF;</li> <li>3) inhibitorem kinazy MEK.</li> </ol> <p><b>3. Dawkowanie wemurafenibu oraz kobimetynibu</b></p> <p>Dawkowanie prowadzone jest zgodnie z Charakterystykami odpowiednich Produktów Leczniczych.</p> <p>W przypadku konieczności zakończenia terapii jednym z leków ze schematu z powodu specyficznych toksyczności, można kontynuować terapię pozostałym lekiem ze schematu. Pacjenci włączeni do programu przed dniem 1.03.2017 mogą kontynuować monoterapię wemurafenibem aż do zakończenia leczenia.</p> <p><b>4. Dawkowanie dabrafenibu oraz trametynibu</b></p> <p>Dawkowanie prowadzone jest zgodnie z Charakterystykami odpowiednich Produktów Leczniczych. Kryteria i sposób modyfikacji dawkowania obu leków są określone w Charakterystykach Produktów Leczniczych.</p> <p>W przypadku konieczności zakończenia terapii jednym z leków ze schematu z powodu reakcji niepożądanych można kontynuować terapię pozostałym lekiem ze schematu. Pacjenci włączeni do programu przed dniem 1.03.2017 mogą</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>10) Badania laboratoryjne:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek,</li> <li>b) parametry biochemiczne surowicy: amylaza, aminotransferazy (ALT/AST), bilirubina (związana i całkowita), kreatynina, glukoza, mocznik, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,</li> <li>c) badanie ogólne moczu.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>1.2. Badania przy kwalifikacji do terapii skojarzonej z zastosowaniem wemurafenibu oraz kobimetynibu albo terapii skojarzonej z zastosowaniem dabrafenibu oraz trametynibu, albo terapii dabrafenibem i trametynibem w uzupełniającym leczeniu czerniaka, albo terapii skojarzonej enkorafenibu z binimetynibem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia;</li> <li>2) Ocena obecności mutacji BRAF V600;</li> <li>3) Morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) Oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>5) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>6) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> </ol>
--	---	---

<p>2) Brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;</p> <p>3) Rozpoczynanie leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;</p> <p>4) Wiek <math>\geq 18</math> lat;</p> <p>5) Stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;</p> <p>6) Wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>7) Brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>8) Wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.3. Kryteria kwalifikacji do leczenia uzupełniającego czerniaka skóry lub błon śluzowych skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem</b></p> <p>1) Rozpoznanie czerniaka skóry w stopniu zaawansowania IIIA z przerzutami powyżej 1mm, IIIB, IIIC lub IIID – na podstawie klasyfikacji AJCC, 8. edycji z 2017 roku;</p> <p>2) Wykonana całkowita resekcja czerniaka skóry (jeśli nie ma wskazań do uzupełniającej limfadenektomii wystarczająca jest jedynie biopsja węzła wartowniczego); czas od resekcji przerzutów maksymalnie 16 tygodni;</p> <p>3) Potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;</p> <p>4) Wiek <math>\geq 18</math> lat;</p> <p>5) Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>6) Brak stosowania wcześniejszych terapii systemowych w leczeniu czerniaka;</p>	<p>kontynuować monoterapię dabrafenibem aż do zakończenia leczenia.</p> <p><b>5. Dawkowanie enkorafenibu z binimetynibem</b></p> <p>Dawkowanie prowadzone jest zgodnie z Charakterystykami odpowiednich Produktów Leczniczych. Kryteria i sposób modyfikacji dawkowania obu leków są określone w Charakterystykach Produktów Leczniczych.</p>	<p>7) Oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej;</p> <p>8) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>9) Oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu);</p> <p>10) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>11) Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);</p> <p>12) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>13) Badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu;</p> <p>14) Badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy;</p> <p>15) Badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, z ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>16) Ocena przedmiotowa całej skóry;</p> <p>17) Badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych;</p> <p>18) Badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku);</p>
---	---	--

<p>7) Wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>8) Brak innego aktywnego nowotworu złośliwego;</p> <p>9) Brak współistniejących schorzeń uniemożliwiających leczenie;</p> <p>10) Brak przeciwwskazań do stosowania dabrafenibu i trametynibu określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych;</p> <p>11) Wykluczenie ciąży lub karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.4. Kryteria kwalifikacji do terapii skojarzonej z zastosowaniem wemurafenibu oraz kobimetynibu albo terapii skojarzonej z zastosowaniem dabrafenibu oraz trametynibu albo terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem</b></p> <p>1) Rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry;</p> <p>2) Potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;</p> <p>3) Zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</p> <p>4) Wiek <math>\geq 18</math> lat;</p> <p>5) Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>6) Brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</p> <p>7) Wielkość odstępów QTc w badaniu EKG <math>\leq 500</math> ms;</p> <p>8) Wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych;</p> <p>9) Brak przeciwwskazań do leczenia określonych w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych;</p>		<p>19) Badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1. Monitorowanie leczenia ipilimumabem, lub niwolumabem lub pembrolizumabem, lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub terapii niwolumabem lub pembrolizumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka</b></p> <p>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). Diagnostykę obrazową wykonuje się:</p> <p>a) dla monoterapii ipilimumabem: po 12 tygodniach leczenia;</p> <p>b) dla niwolumabu i pembrolizumabu: po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3-4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji;</p> <p>c) dla terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem: między 11 a 13 tygodniem leczenia, następnie co 3-4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji;</p> <p>2) Badania laboratoryjne: pełna morfologia krwi z rozmazem oraz liczbą płytek, parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia</p>
--	--	--

- 10) Brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń, uniemożliwiających leczenie;
- 11) Wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii;
- 12) Wykluczenie współistniejącego innego aktywnego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry;
- 13) Wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

### 2.1. Określenie czasu leczenia w monoterapii ipilimumabem

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:

- 1) irCR - całkowite ustąpienie wszystkich zmian (mierzalnych i niemierzalnych oraz brak nowych zmian) potwierdzone powtórą oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji;
- 2) irPR - zmniejszenie się zaawansowania nowotworu  $\geq 50\%$  względem stanu wyjściowego potwierdzone kolejną oceną wykonaną przynajmniej 4 tygodnie po pierwszej dokumentacji;
- 3) irSD - nieobecność kryteriów irCR lub irPR oraz nieobecność irPD;
- 4) irPD - zwiększenie zaawansowania guza o  $\geq 25\%$  względem minimalnego zarejestrowanego stopnia zaawansowania potwierdzone powtórą 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:

bilirubiny całkowitej  $> 1,5$  GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4. Zaleca się, aby wszystkie próbki do badań laboratoryjnych były pobrane w okresie do 7 dni przed podaniem dawki leku. Badania laboratoryjne wykonuje się:

- a) dla monoterapii ipilimumabem i w trakcie leczenia skojarzonego ipilimumabem z niwolumabem: przed każdym podaniem leku;
  - b) dla niwolumabu lub pembrolizumabu lub terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem: co 6-12 tygodni;
- 3) Pomiar masy ciała;
  - 4) Pełne badanie przedmiotowe;
  - 5) Ocena sprawności w skali ECOG;
  - 6) Ocena zdarzeń niepożądanych.

Antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki niwolumabu, lub niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem, lub pembrolizumabu.

**2.2. Monitorowanie terapii skojarzonej z zastosowaniem wemurafenibu oraz kobimetynibu albo terapii skojarzonej z zastosowaniem dabrafenibu oraz trametynibu albo terapii dabrafenibem i trametynibem w uzupełniającym leczeniu**

<p>1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia <math>\geq 2</math> niezwiązane ze skórą (włącznie z irAE), z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;</p> <p>2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego w stopniu <math>\geq 3</math>;</p> <p>3) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia <math>\geq 3</math> dotyczące skóry, niezależnie od związku przyczynowego.</p> <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><b>2.2. Określenie czasu leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>Dopuszcza się możliwość zawieszenia terapii niwolumabem lub pembrolizumabem po okresie minimum 6 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną (stabilizacja choroby, częściowa lub całkowita odpowiedź wg. RECIST) pod następującymi warunkami:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzenie korzyści klinicznej w kolejnym badaniu obrazowym wykonanym po co najmniej 4 tygodniach,</li> <li>2) konsolidacja uzyskanej korzyści klinicznej 2 kolejnymi podaniami leku,</li> <li>3) obopólna, udokumentowana decyzja i zgoda zarówno lekarza jak i pacjenta na zawieszenie terapii.</li> </ol> <p>W przypadku wystąpienia progresji istnieje możliwość powrotu do tego leczenia, o ile pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu oraz nie zachodzą inne przeciwwskazania do leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem.</p> <p><b>2.3. Określenie czasu leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka</b></p>		<p><b>czerniaka, albo terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ocena odpowiedzi według kryteriów RECIST przy pomocy badania tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 14-18 tygodni;</li> <li>2) Badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu u chorych ze stwierdzonymi wyjściowo przerzutami do OUN co 8-14 tygodni;</li> <li>3) Badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, dokumentacja fotograficzna zmian na skórze, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</li> <li>4) Ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych według opisu w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych - konsultacja dermatologiczna);</li> <li>5) Elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie stężenia elektrolitów według aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych po miesiącu leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące, po zmianie dawkowania;</li> <li>6) Badania morfologii i biochemii krwi według aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych nie rzadziej niż co 8-10 tygodni;</li> </ol>
---	--	--

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia, Leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy.

#### **2.4. Określenie czasu leczenia skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem w uzupełniającym leczeniu czerniaka**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. Leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy.

#### **2.5. Określenie czasu trwania terapii skojarzonej z zastosowaniem wemurafenibu oraz kobimetynibu albo terapii skojarzonej z zastosowaniem dabrafenibu oraz trametynibu albo terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem**

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

### **3. Kryteria wyłączenia z programu**

#### **3.1. Kryteria wyłączenia z leczenia monoterapią 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

- 7) Pomiar temperatury ciała pacjenta podczas każdej wizyty i wywiad od pacjenta w kierunku występowania gorączek;
- 8) Ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) w razie wskazań klinicznych;
- 9) Badanie okulistyczne, w tym dna oka, jedynie w przypadku występowania klinicznych wskazań.

### **3. Kontrola „follow-up” pacjentów, u których leczenie niwolumabem lub pembrolizumabem zostało czasowo zawieszono**

- 1) Kontrolę pacjenta przeprowadza się co 3-4 miesiące w okresie do 3 lat od zawieszenia leczenia wg. następującego schematu:
  - a) Ocena miejscowa węzłów chłonnych regionalnych;
  - b) Badania obrazowe w zależności od pierwotnej lokalizacji przerzutów (TK, MR, RTG klatki piersiowej) oraz według wskazań klinicznych;
  - c) Dermatoskopia nowych zmian skórnych;
  - d) Kontrola parametrów biochemicznych surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita, kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4;

<p>tygodni od rozpoczęcia leczenia, bądź które wymaga leczenia ogólnoustrojowego;</p> <p>7) 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 16 tygodni po jego zakończeniu;</p> <p>8) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</p> <p>9) Kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego przy włączeniu do badania lub przed podaniem ipilimumabu;</p> <p>10) Chorzy przyjmujący jakiegokolwiek inne ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe (w tym - jakiegokolwiek leczenie eksperymentalne);</p> <p>11) 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>12) Chorzy z potwierdzonym zakażeniem HIV, HBV lub HCV (niezależnie od skuteczności stosowanego leczenia przeciwwirusowego);</p> <p>13) Chorzy z innym współistniejącym nowotworem złośliwym (wyjątek - odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak powierzchniowy pęcherza lub rak szyjki macicy in situ);</p> <p>14) 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>15) Chorzy ze stanami zagrażającymi życiu, które wymagają podawania dużych dawek leków immunosupresyjnych oraz długotrwałego stosowania kortykosteroidów;</p> <p>16) Chorzy na czerniaka gałki ocznej.</p>		<p>e) Scyntygrafia kości w przypadku bólu kości lub wskazań klinicznych (ale nie częściej niż co 6 miesięcy);</p> <p>f) Zachęcanie pacjentów do samokontroli okolicy operowanej i regionu splotu chłonnego;</p> <p>2) Następnie kontrolę pacjenta przeprowadza się co 6-8 miesięcy w okresie kolejnych 3 lat zawieszenia terapii wg. schematu wskazanego w pkt. i-vii powyżej;</p> <p>3) Następnie, po okresie 6 lat od zawieszenia terapii, kontrolę pacjenta przeprowadza się raz w roku, aż do końca życia, wg. następującego schematu:</p> <p>a) Ocena miejscowa, regionalna w badaniu przedmiotowym;</p> <p>b) Dermatoskopia nowych zmian;</p> <p>c) Kontrola parametrów biochemicznych surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej &gt; 1,5 GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na</p>
--	--	---



**3.2. Kryteria wyłączenia z leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem lub z terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub terapii niwolumabem lub pembrolizumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka**

- 1) Progresa 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;

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.

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;

11) Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

### **3.3. Kryteria wyłączenia z terapii dabrafenibem i trametynibem w uzupełniającym leczeniu czerniaka**

1) Kliniczna lub potwierdzona obrazowo wznowa choroby;

2) Toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);

3) Utrzymująca się lub nawracająca nieakceptowalna toksyczność 3 i wyższych stopni według kryteriów CTC z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry;

4) Nadwrażliwość na leki lub na substancje pomocnicze;

5) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta;

6) Rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na leczenie;

7) Cięża lub wystąpienie innych stanów, które w opinii lekarza uniemożliwiają kontynuowanie leczenia.

### **3.4. Kryteria wyłączenia z terapii skojarzonej z zastosowaniem wemurafenibu oraz kobimetynibu albo terapii skojarzonej z zastosowaniem dabrafenibu oraz trametynibu albo terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem**

1) Kliniczna lub potwierdzona obrazowo progresja choroby;

2) Utrzymująca się lub nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry;

3) Obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;

- 4) Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta;
- 5) Nadwrażliwość na leki lub na substancje pomocnicze;
- 6) Rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na leczenie.

**4. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych w ramach innego sposobu finansowania terapii**

- 1) Do programu włącza się pacjentów uprzednio leczonych ipilimumabem lub niwolumabem, lub pembrolizumabem, lub terapią skojarzoną niwolumabu z ipilimumabem, lub terapią niwolumabem lub pembrolizumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka, lub terapią skojarzoną z zastosowaniem wemurafenibu oraz kobimetynibu, lub terapią skojarzoną z zastosowaniem dabrafenibu oraz trametynibu, lub terapią dabrafenibem i trametynibem w uzupełniającym leczeniu czerniaka, lub terapią skojarzoną enkorafenibem z binimetynibem, w ramach innego sposobu finansowania terapii w celu zapewnienia kontynuacji terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji wskazane w punkcie 1. oraz nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia wskazanych w punkcie 3, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii jest nie dłuższy niż wskazano w punkcie 2.