Załącznik B.59.

**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** |
| **1. Kryteria kwalifikacji do leczenia:**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 przebytym 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:
	1. liczba białych krwinek ≥ 2000/μl,
	2. liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 1000/μl,
	3. liczba płytek ≥ 75 x 103/μl,
	4. stężenie hemoglobiny ≥9 g/dl (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych),
	5. stężenie kreatyniny ≤ 2 x GGN (górna granica normy),
	6. aktywność aminotransferaz AST/ALT ≤ 2,5 x GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i ≤ 5 x GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby,
	7. 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 powtórną oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji;
* irPR – zmniejszenie się zaawansowania nowotworu ≥ 50% względem stanu wyjściowego potwierdzone kolejną oceną wykonana przynajmniej 4 tygodnie po pierwszej dokumentacji;
* irSD – nieobecność kryteriów irCR lub irPR oraz nieobecność irPD;
* irPD – zwiększenie zaawansowania guza o ≥ 25% względem minimalnego zarejestrowanego stopnia zaawansowania potwierdzone powtórną 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. jakiekolwiek zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 2 niezwiązane ze skórą (włącznie z irAE), z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;
2. jakikolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego w stopniu ≥ 3;
3. jakiekolwiek 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. jakiekolwiek zdarzenie niepożądane w stopniu ≥ 3 niezwiązane ze skórą, z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;
2. jakikolwiek 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. 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 jakiekolwiek inne ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe (w tym – jakiekolwiek 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 (wyjątek – odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak powierzchniowy pęcherza lub rak szyjki macicy *in situ*);
8. chorzy przyjmujący jakiekolwiek nieonkologiczne szczepienia przeciwko chorobom zakaźnym w okresie 4 tygodni przed i 4 tygodni po każdej dawce ipilimumabu (wyjątek – amantadyna i flumadyna);
9. chorzy ze stanami zagrażającymi życiu, które wymagają podawania dużych dawek leków immunosupresyjnych oraz długotrwałego stosowania kortykosteroidów
10. chorzy na czerniaka gałki ocznej.

  | **1. Dawkowanie:**Zalecana dawka ipilimumabu wynosi 3 mg/kg i obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie (leczenie w tygodniach 1, 4, 7 i 10). 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:* masa ciała pacjenta w kg x 3 mg = dawka całkowita w mg.

Całkowitą objętość wlewu należy obliczyć następująco:* dawka całkowita w mg ÷ 5 mg/ml = objętość wlewu w ml.

Szybkość wlewu należy obliczyć następująco:* objętość wlewu w ml ÷ 90 minut = szybkość wlewu w ml/min.

Ipilimumab nie może być stosowany łącznie z:1. innym przeciwciałem monoklonalnym;
2. inhibitorem kinazy BRAF;
3. inhibitorem kinazy MEK.
 | **1. Badania przy kwalifikacji:**1. histologiczne potwierdzenie czerniaka;
2. diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej/skórze);
3. pomiar masy ciała;
4. pełne badanie przedmiotowe;
5. ocena sprawności w skali ECOG;
6. badania laboratoryjne:
	1. badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek,
	2. 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,
	3. badanie ogólne moczu.

 **2. Monitorowanie leczenia:**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:
	1. badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek,
	2. 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,
	3. 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.
 |
| **Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem** |
| **1. Kryteria kwalifikacji:**1. histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV;
2. zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;
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;
4. brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1;
5. rozpoczynanie 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 przebytym leczeniu 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:
	1. liczba leukocytów ≥ 2000/µL,
	2. liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 1000/µL,
	3. liczba płytek ≥ 75 000/µL,
	4. stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dL lub ≥ 5,6 mmol/L
	5. stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 1,5 x GGN
	6. aktywność AST/ALT ≤ 2,5 x GGN stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 1,5 x GGN lub bilirubiny bezpośredniej ≤ GGN u pacjentów z poziomem bilirubiny całkowitej > 1,5 GGN
10. brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
11. wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.

Kryteria kwalifikacji musza 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 toksyczność niezwiązanej z lekiem;
4. brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosterydów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki ≤ 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:
	1. zapalenie płuc stopnia 3 lub 4 lub nawracające stopnia 2,
	2. zapalenie jelita grubego stopnia 4,
	3. zapalenie nerek stopnia 3 lub 4 ze stężeniami kreatyniny 3 razy powyżej GGN,
	4. zapalenie wątroby stopnia 3 lub 4 związane ze:
		1. wzrostem ALT lub AST 5 razy powyżej GGN lub stężenia bilirubiny całkowitej 3 razy powyżej GGN,
		2. 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;
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.
 | **1. Dawkowanie:**Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.Niwolumab lub pembrolizumab nie może być stosowany łącznie z:1. innym przeciwciałem monoklonalnym;
2. inhibitorem kinazy BRAF;
3. inhibitorem kinazy MEK.
 | **1. Badania przy kwalifikacji:**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:
	1. pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek,
	2. 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,
	3. 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)
	1. dla niwolumabu - po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji;
	2. 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:
	1. pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek,
	2. 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,
	3. badanie ogólne moczu..
3. badania laboratoryjne dla niwolumabu co 4-12 tygodni:
	1. pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek,
	2. 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,
	3. 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, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
 |