Załącznik B.59.

**LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD-10: C43)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| W programie finansuje się leczenie systemowe substancjami:   1. *niwolumab;* 2. *pembrolizumab;* 3. *niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem;* 4. *wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem;* 5. *enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem;* 6. *dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem;* 7. *niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem.*   W leczeniu uzupełniającym finansuje się substancje:   1. *niwolumab;* 2. *pembrolizumab;* 3. *dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem.* 4. **Kryteria kwalifikacji**   Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii.   * 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**  1. wiek 18 lat i powyżej (dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem wiek 12 lat i powyżej; dla niwolumabu w terapii uzupełniającej po resekcji czerniaka w stadium IIB/IIC wiek 12 lat i powyżej); 2. histopatologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych:    1. w stadium zaawansowania IIB lub IIC (dotyczy terapii uzupełniającej pembrolizumabem lub niwolumabem),    2. w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem z relatlimabem lub wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem,    3. po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III (dla terapii uzupełniającej niwolumabem lub pembrolizumabem lub dabrafenibem z trametynibem) lub z przerzutami odległymi (tylko dla terapii uzupełniającej niwolumabem); 3. stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 4. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST – nie dotyczy leczenia uzupełniającego; 5. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 6. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 7. brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytym leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu; 8. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 9. zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 10. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.     1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**        1. *niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem* 11. brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu) oraz     1. brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego czerniaka skóry lub     2. 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 lub niwolumabu z relatlimabem). Farmakologiczne leczenie systemowe (w tym z użyciem anty-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego.   Wcześniejsze leczenie uzupełniające terapią anty-PD-l czerniaka w stopniu IIB lub IIC (dotyczy pembrolizumabu i niwolumabu), czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych (dotyczy niwolumabu lub pembrolizumabu) lub z przerzutami odległymi (dotyczy tylko niwolumabu), po całkowitej resekcji; nie wyklucza z możliwości zastosowania immunoterapii w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.   1. potwierdzenie ekspresji PDL1 < 1% na komórkach nowotworu (dotyczy terapii niwolumabem z relatlimabem).    * 1. *skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem lub terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem* 2. potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu; 3. wielkość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms; 4. wykluczone jednoczesne stosowanie chemioterapii.    * 1. *uzupełniającej dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem* 5. potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu; 6. całkowita resekcja czerniaka skóry (jeśli nie ma wskazań do uzupełniającej limfadenoktomii wystarczająca jest jedynie biopsja węzła wartowniczego) – czas od resekcji przerzutów maksymalnie 16 tygodni.    * 1. *uzupełniającej niwolumabem lub pembrolizumabem* 7. całkowita resekcja czerniaka (jeśli nie ma wskazań do uzupełniającej limfadenektomii wystarczająca jest jedynie biopsja węzła wartowniczego) – czas od resekcji maksymalnie 16 tygodni; 8. potwierdzenie zajęcia węzłów chłonnych (dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem) lub przerzutów odległych (dla terapii niwolumabem) w stadiach zaawansowania III – IV; 9. wykluczenie przerzutów do węzłów wartowniczych – dla terapii pembrolizumabem lub niwolumabem w stadiach zaawansowania IIB – IIC; 10. brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry – za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego; 11. leczenie można rozpocząć w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia.   Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego, przy czym dla leczenia uzupełniającego łączny czas terapii od rozpoczęcia nie jest dłuższy niż wskazano w punkcie 2.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia, z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:   1. uzupełniającej niwolumabem lub pembrolizumabem lub dabrafenibem z trametynibem trwa ona maksymalnie 12 miesięcy. 2. **Kryteria wyłączenia z programu** 3. progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST 4. utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia; 5. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 7. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 8. okres ciąży lub karmienia piersią; 9. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnym opiekunów. | 1. **Dawkowanie**   Szczegóły sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.   * 1. **Dawkowanie niwolumabu lub pembrolizumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem**   Terapie te nie mogą być stosowane łącznie z:   1. innym przeciwciałem monoklonalnym (nie dotyczy skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem i skojarzenia niwolumabu z relatlimabem); 2. inhibitorem kinazy BRAF; 3. inhibitorem kinazy MEK.    * 1. Zalecane dawki dla terapii niwolumabem:   Pacjenci o masie ciała co najmniej 50 kg:   1. 240 mg co 2 tygodnie lub 2. 480 mg co 4 tygodnie.   Pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg:   1. 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 2. 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie.    * 1. Zalecane dawki dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem:   Niwolumab w dawce 1 mg/kg m.c. oraz ipilimumab w dawce 3 mg/kg m.c., co 3 tygodnie dla czterech pierwszych dawek.   * + 1. Zalecane dawki dla terapii pembrolizumabem:  1. 200 mg co 3 tygodnie lub 2. 400 mg co 6 tygodni.    * 1. Zalecane dawki dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem:   Niwolumab w dawce 480 mg i relatlimab w dawce 160 mg co 4 tygodnie.  Dopuszcza się możliwość zawieszenia terapii niwolumabem (w tym u tych chorych, którzy otrzymywali skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem) 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:   1. potwierdzenie korzyści klinicznej w kolejnym badaniu obrazowym wykonanym po co najmniej 4 tygodniach; 2. konsolidacja uzyskanej korzyści klinicznej 2 kolejnymi podaniami leku; 3. obopólna, udokumentowana decyzja i zgoda zarówno lekarza jak i pacjenta na zawieszenie terapii.   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.   * 1. **Dawkowanie wemurafenibu w skojarzeniu z kobimetynibem lub dabrafenibu z trametynibem**   W przypadku konieczności zakończenia terapii jednym z powyższych leków w terapii skojarzonej z powodu specyficznych toksyczności, można kontynuować terapię pozostałym lekiem ze schematu.  Pacjenci włączeni do programu przez 1 marca 2017 r. mogą kontynuować monoterapię wemurafenibem lub dabrafenibem aż do zakończenia leczenia.   * + 1. Zalecane dawki dla terapii dabrafenibem z trametynibem:   Dabrafenib w dawce 150 mg dwa razy na dobę oraz trametynib w dawce 2 mg raz na dobę.   * + 1. Zalecane dawki dla monoterapii dabrafenibem:   150 mg dwa razy na dobę.   * + 1. Zalecane dawki dla terapii wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynibem:   Wemurafenib w dawce 960 mg dwa razy na dobę oraz kobimetynib w dawce 60 mg raz na dobę.  Terapię kobimetynibem prowadzi się w cyklach 28-dniowych: po 21 dniach podawania leku następuje 7-dniowa przerwa.   * 1. **Dawkowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem:**      1. Zalecane dawki dla terapii enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem:   Enkorafenib w dawce 450 mg raz na dobę oraz binimetynib w dawce 45 mg dwa razy na dobę. | 1. **Badania przy kwalifikacji do programu** 2. badanie histologiczne potwierdzające obecność czerniaka; 3. ocena obecności mutacji BRAF V600 – nie dotyczy terapii czerniaka w stopniu IIB lub IIC; 4. ocena ekspresji PDL1 na komórkach nowotworu – dla terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem; 5. wykluczenie przerzutów w biopsji węzłów wartowniczych – dla terapii uzupełniającej pembrolizumabem lub niwolumabem czerniaka w stopniu IIB lub IIC; 6. morfologia krwi z rozmazem; 7. oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 8. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi; 9. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi; 10. oznaczenie stężenia bilirubiny związanej i całkowitej we krwi; 11. oznaczenie stężenia amylazy we krwi – dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem, dabrafenibem z trametynibem oraz enkorafenibem z binimetynibem; 12. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 13. oznaczenie stężenia mocznika we krwi; 14. oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi; 15. oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (w tym sodu, potasu, wapnia i magnezu); 16. oznaczenie poziomu TSH i fT4 we krwi – dla terapii niwolumabem, pembrolizumabem, terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem i terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem; 17. ogólne badanie moczu dla leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem; 18. pełne badanie przedmiotowe wraz z oceną całej skóry; 19. pomiar masy ciała; 20. ocena sprawności w skali ECOG; 21. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 22. elektrokardiogram (EKG); 23. badania obrazowe w celu oceny zmian nowotworowych; 24. badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu; badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy w celu udokumentowania zmian przerzutowych; 25. inne badania laboratoryjne i obrazowe (w tym scyntygrafia) w razie wskazań klinicznych.   Dodatkowo dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem:   1. ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF); 2. badanie okulistyczne ostrości i pola widzenia oraz dna oka.   Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 28 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.  Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (nie dotyczy leczenia uzupełniającego).   1. **Monitorowanie leczenia**    1. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia** 2. pełne badanie przedmiotowe wraz z oceną przedmiotową całej skóry; 3. pomiar masy ciała; 4. ocena sprawności w skali ECOG; 5. morfologia krwi z rozmazem; 6. oznaczenie stężenia hemoglobiny; 7. oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 8. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi; 9. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi; 10. oznaczenie stężenia bilirubiny związanej i całkowitej we krwi; 11. oznaczenie stężenia amylazy we krwi – dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem, dabrafenibem z trametynibemoraz enkorafenibem z binimetynibem; 12. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 13. oznaczenie stężenia mocznika we krwi; 14. oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi; 15. oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (w tym sodu, potasu, wapnia i magnezu); 16. oznaczenie stężenia TSH i fT4 we krwi – dla terapii niwolumabem, pembrolizumabem, terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem i terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem; 17. ogólne badanie moczu - dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem; 18. pomiar temperatury ciała i wywiad w kierunku występowania gorączek; 19. elektrokardiogram (EKG); 20. ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) w razie wskazań klinicznych - dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem; 21. badanie okulistyczne, w tym dna oka, w razie wskazań klinicznych - dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem.   Badania laboratoryjne wykonuje się:   1. dla niwolumabu lub pembrolizumabu lub terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem lub niwolumabu z relatlimabem: co 6 – 12 tygodni; 2. dla pozostałych terapii nie rzadziej niż co 8 – 10 tygodni.   Zaleca się, aby wszystkie próbki były pobrane w okresie do 7 dni przed podaniem dawki leku.  Elektrokardiogram wykonuje się po miesiącu od rozpoczęcia leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące, po zmianie dawkowania.  W przypadku wskazań klinicznych badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej.   * 1. **Monitorowanie skuteczności leczenia**   W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: badanie TK lub MRI odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych.  Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.  Badania wykonuje się:   1. dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem: co 14 – 18 tygodni; 2. u chorych ze stwierdzonymi wyjściowo przerzutami do OUN: co 8 – 14 tygodni; 3. dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem: po 12 tygodniach, a następnie co 3 – 4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 4. dla terapii uzupełniającej pembrolizumabem lub niwolumabem po resekcji w stadium IIB lub IIC: po 26 tygodniach, a następnie co 6 – 7 miesięcy lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 5. dla terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub niwolumabem z relatlimabem: między 11 a 13 tygodniem leczenia, a następnie co 3 – 4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji.   W przypadku chorych leczonych w programie przynajmniej 24 miesiące i uzyskujących korzyść kliniczną, tj. odpowiedź obiektywną lub stabilizację choroby, badania wykonuje się co 6 miesięcy lub przy klinicznym podejrzeniu progresji.  Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii, badania monitorujące skuteczność leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych oraz w chwili wyłączenia z programu z przyczyn innych niż udokumentowana progresja choroby.  Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności stosowanych w ramach niniejszego programu terapii określa się indywidualnie dla każdego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:  - całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie;  - stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD);  - całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).   * 1. **Kontrola podczas obserwacji chorych, u których leczenie niwolumabem lub pembrolizumabem zostało czasowo zawieszone**  1. ocena miejscowa węzłów chłonnych regionalnych; 2. dermatoskopia nowych zmian skórnych; 3. zachęcanie pacjenta do samokontroli okolicy operowanej i regionu spływu chłonnego; 4. oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej we krwi; 5. oznaczenie stężenia aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej we krwi; 6. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 7. oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 8. oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi; 9. oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym sodu, potasu, wapnia, magnezu) we krwi; 10. oznaczenie poziomu TSH i fT4 we krwi; 11. badania obrazowe w zależności od pierwotnej lokalizacji przerzutów (TK, MR, RTG klatki piersiowej) oraz według wskazań klinicznych; 12. scyntygrafia kości w razie wskazań klinicznych (ale nie częściej niż co 6 miesięcy).   Kontrolę pacjenta przeprowadza się:   1. w okresie do 3 lat od zawieszenia: co 3 – 4 miesiące; 2. w okresie kolejnych 3 lat: co 6 – 8 miesięcy; 3. w okresie po 6 latach od zawieszenia: raz w roku, do końca życia, ale tylko badania wymienione w punktach od 1 do 10. 4. **Monitorowanie programu** 5. gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 6. uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 7. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ). |