

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. 1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji	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. 1.1. 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. 1.1.1. 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.	1. Badania przy kwalifikacji do programu 1) badanie histologiczne potwierdzające obecność czerniaka; 2) ocena obecności mutacji BRAF V600; 3) ocena ekspresji PDL1 na komórkach nowotworu – dla terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem; 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi; 8) oznaczenie stężenia bilirubiny związanej i całkowitej we krwi; 9) oznaczenie stężenia amylazy we krwi – dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem, dabrafenibem z trametynibem oraz enkorafenibem z binimetynibem; 10) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 11) oznaczenie stężenia mocznika we krwi;

1) wiek 18 lat i powyżej (dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem i niwolumabem w terapii uzupełniającej po resekcji czerniaka w stadium IIB/IIC wiek 12 lat i powyżej); 2) histopatologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych: a) po całkowitym wycięciu w stadium zaawansowania IIB lub IIC (po ujemnej biopsji węzłów wartowniczych) – dla terapii uzupełniającej niwolumabem; b) 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, c) 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;	Pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg: 1) 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 2) 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie. 1.1.2. 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. 1.1.3. Zalecane dawki dla terapii pembrolizumabem: 1) 200 mg co 3 tygodnie lub 2) 400 mg co 6 tygodni. 1.1.4. 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;	12) oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi; 13) oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (w tym sodu, potasu, wapnia i magnezu); 14) oznaczenie poziomu TSH i fT4 we krwi – dla terapii niwolumabem, pembrolizumabem, terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem i terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem; 15) ogólne badanie moczu dla leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem; 16) pełne badanie przedmiotowe wraz z oceną całej skóry; 17) pomiar masy ciała; 18) ocena sprawności w skali ECOG; 19) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 20) elektrokardiogram (EKG); 21) badania obrazowe w celu oceny zmian nowotworowych; 22) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu; badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy w celu udokumentowania zmian przerzutowych; 23) inne badania laboratoryjne i obrazowe (w tym scyntygrafia) w razie wskazań klinicznych.
---	---	---

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 przebytych 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. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem 1) brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu) oraz a) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego czerniaka skóry lub b) 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	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. 1.2. 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. 1.2.1. 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. 1.2.2. Zalecane dawki dla monoterapii dabrafenibem: 150 mg dwa razy na dobę. 1.2.3. Zalecane dawki dla terapii wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynibem:	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). 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) pełne badanie przedmiotowe wraz z oceną przedmiotową całej skóry; 2) pomiar masy ciała; 3) ocena sprawności w skali ECOG; 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) oznaczenie stężenia hemoglobiny; 6) oznaczenie stężenia glukozy we krwi; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi; 9) oznaczenie stężenia bilirubiny związanej i całkowitej we krwi;
--	--	---

zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego. 2) potwierdzenie ekspresji PDL1 < 1% na komórkach nowotworu (dotyczy terapii niwolumabem z relatlimabem). 1.2.2. skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem lub terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem 1) potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu; 2) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms; 3) wykluczone jednoczesne stosowanie chemioterapii. 1.2.3. uzupełniającej dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem 1) potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu; 2) całkowita resekcja czerniaka skóry (jeśli nie ma wskazań do uzupełniającej limfadenektomii wystarczająca jest jedynie biopsja węzła wartowniczego) – czas od resekcji przerzutów maksymalnie 16 tygodni. 1.2.4. uzupełniającej niwolumabem lub pembrolizumabem 1) całkowita resekcja czerniaka (jeśli nie ma wskazań do uzupełniającej limfadenektomii wystarczająca jest jedynie biopsja węzła wartowniczego) – czas od resekcji maksymalnie 16 tygodni;	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. 1.3. Dawkowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem: 1.3.1. 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.	10) oznaczenie stężenia amylazy we krwi – dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem, dabrafenibem z trametynibem oraz enkorafenibem z binimetynibem; 11) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 12) oznaczenie stężenia mocznika we krwi; 13) oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi; 14) oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (w tym sodu, potasu, wapnia i magnezu); 15) oznaczenie stężenia TSH i fT4 we krwi – dla terapii niwolumabem, pembrolizumabem, terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem i terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem; 16) ogólne badanie moczu - dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem; 17) pomiar temperatury ciała i wywiad w kierunku występowania gorączek; 18) elektrokardiogram (EKG); 19) 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; 20) badanie okulistyczne, w tym dna oka, w razie wskazań klinicznych - dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem.
--	---	---

2) dla pacjentów po resekcji czerniaka w stadium zaawansowania III: potwierdzenie zajęcia węzłów chłonnych (dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem) lub przerzutów odległych (dla terapii niwolumabem); 3) dla pacjentów po resekcji czerniaka w stadium zaawansowania IIB lub IIC: ujemna biopsja węzłów wartowniczych; 4) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry – za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego; 5) 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. 2. 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:		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. 2.2. 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;
---	--	---

1) uzupełniającej niwolumabem lub pembrolizumabem lub dabrafenibem z trametynibem trwa ona maksymalnie 12 miesięcy. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 2) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) okres ciąży lub karmienia piersią; 7) 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.		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 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). 2.3. 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 splotu 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. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) 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; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).
--	--	--