Załącznik B.59.

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

|  |
| --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU** **W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| 1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie**
	1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem, lub pembrolizumabem, lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem**
		* 1. histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV oraz:

brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu) oraz brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry, albonieskuteczne 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 systemowe (w tym z użyciem anty-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;* + - 1. zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;
			2. stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;
			3. wiek ≥ 18 lat;
			4. rozpoczynanie leczenia w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;
			5. brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytym leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;
			6. antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz do 16 tygodni po podaniu ostatniej dawki;
			7. wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek;
			8. wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
			9. brak przeciwskazań do rozpoczęcia leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.* 1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia uzupełniającego czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem**
		+ 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;Brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;
			2. rozpoczynanie leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;
			3. wiek ≥ 18 lat;
			4. stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;
			5. wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
			6. brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;
			7. wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.* 1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia uzupełniającego czerniaka skóry lub błon śluzowych skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem**
		+ 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;
			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;
			3. potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;
			4. wiek ≥ 18 lat;
			5. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
			6. brak stosowania wcześniejszych terapii systemowych w leczeniu czerniaka;
			7. wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
			8. brak innego aktywnego nowotworu złośliwego;
			9. brak współistniejących schorzeń uniemożliwiających leczenie;
			10. brak przeciwwskazań do stosowania dabrafenibu i trametynibu określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych;
			11. wykluczenie ciąży lub karmienia piersią.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.* 1. **Kryteria kwalifikacji do terapii skojarzonej z zastosowaniem wemurafenibu oraz kobimetynibu albo terapii skojarzonej z zastosowaniem dabrafenibu oraz trametynibu albo terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem**
		+ 1. rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry;
			2. potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;
			3. zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;
			4. wiek ≥ 18 lat;
			5. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
			6. brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytym leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;
			7. wielkość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms;
			8. wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych;
			9. brak przeciwwskazań do leczenia określonych w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych;
			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.1. **Określenie czasu leczenia w programie**
	1. **Określenie czasu leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.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:* + - 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. **Określenie czasu leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem 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.* 1. **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. * 1. **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.1. **Kryteria wyłączenia z programu**
	1. **Kryteria wyłączenia z leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem lub z terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub terapii niwolumabem lub pembrolizumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka**
		* 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:

wzrostem ALT lub AST 5 razy powyżej GGN lub stężenia bilirubiny całkowitej 3 razy powyżej GGN, 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;* + - 1. wystąpienie po raz drugi epizodu toksyczności stopnia 3 lub 4;
			2. 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;
			3. kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
	1. **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. ciąża lub wystąpienie innych stanów, które w opinii lekarza uniemożliwiają kontynuowanie leczenia.
	2. **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.
1. **Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych w ramach innego sposobu finansowania terapii**

Do programu włącza się pacjentów uprzednio leczonych 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 przeciwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia wskazanych w punkcie 3, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii jest nie dłuższy niż wskazano w punkcie 2. | 1. **Dawkowanie niwolumabu lub pembrolizumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem**

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:* + - 1. innym przeciwciałem monoklonalnym (wyjątek stanowi skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem);
			2. inhibitorem kinazy BRAF;
			3. inhibitorem kinazy MEK.
1. **Dawkowanie wemurafenibu oraz kobimetynibu**

Dawkowanie prowadzone jest zgodnie z Charakterystykami odpowiednich Produktów Leczniczych. 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.1. **Dawkowanie dabrafenibu oraz trametynibu**

Dawkowanie prowadzone jest zgodnie z Charakterystykami odpowiednich Produktów Leczniczych. Kryteria i sposób modyfikacji dawkowania obu leków są określone w Charakterystykach Produktów Leczniczych.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 kontynuować monoterapię dabrafenibem aż do zakończenia leczenia.1. **Dawkowanie enkorafenibu z binimetynibem**

Dawkowanie prowadzone jest zgodnie z Charakterystykami odpowiednich Produktów Leczniczych. Kryteria i sposób modyfikacji dawkowania obu leków są określone w Charakterystykach Produktów Leczniczych. | 1. **Badania przy kwalifikacji do programu**
	1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia niwolumabem, lub pembrolizumabem lub terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem lub terapii niwolumabem lub pembrolizumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka**
		* 1. histologiczne potwierdzenie czerniaka;
			2. diagnostyka obrazowa: RTG, PET-TK, 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. badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek,
				2. 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,
				3. badanie ogólne moczu.
	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**
		* 1. histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia;
			2. ocena obecności mutacji BRAF V600;
			3. morfologia krwi z rozmazem;
			4. oznaczenia stężenia kreatyniny;
			5. oznaczenie stężenia bilirubiny;
			6. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
			7. oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej;
			8. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
			9. oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu);
			10. elektrokardiogram (EKG);
			11. ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);
			12. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
			13. badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu;
			14. badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy;
			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;
			16. ocena przedmiotowa całej skóry;
			17. badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych;
			18. badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku);
			19. badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia oraz dna oka.
2. **Monitorowanie leczenia**
	1. **Monitorowanie leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem, lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub terapii niwolumabem lub pembrolizumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka**
		* 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:
				1. dla niwolumabu i pembrolizumabu: po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3-4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji,
				2. dla terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem: między 11 a 13 tygodniem leczenia, następnie co 3-4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji,
				3. w przypadku chorych leczonych przynajmniej 24 miesiące w programie i uzyskujących korzyść kliniczną, tj. odpowiedź obiektywną lub stabilizację choroby, co 6 miesięcy lub przy klinicznym podejrzeniu progresji.
			2. badania laboratoryjne: pełna morfologia krwi z rozmazem oraz liczbą płytek, 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. Zaleca się, aby wszystkie próbki do badań laboratoryjnych były pobrane w okresie do 7 dni przed podaniem dawki leku. Badania laboratoryjne wykonuje się:
				1. 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.* 1. **Monitorowanie 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 enkorafenibem z binimetynibem**
		+ 1. ocena odpowiedzi według kryteriów RECIST przy pomocy badania tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 14-18 tygodni; w przypadku chorych leczonych przynajmniej 24 miesiące w programie i uzyskujących korzyść kliniczną, tj. odpowiedź obiektywną lub stabilizację choroby, co 6 miesięcy lub przy klinicznym podejrzeniu progresji;
			2. badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu u chorych ze stwierdzonymi wyjściowo przerzutami do OUN co 8-14 tygodni;
			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;
			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);
			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;
			6. badania morfologii i biochemii krwi według aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych nie rzadziej niż co 8-10 tygodni;
			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.
1. **Kontrola „follow-up” pacjentów, u których leczenie niwolumabem lub pembrolizumabem zostało czasowo zawieszone**
	* + 1. kontrolę pacjenta przeprowadza się co 3-4 miesiące w okresie do 3 lat od zawieszenia leczenia wg. następującego schematu:
				1. ocena miejscowa węzłów chłonnych regionalnych;
				2. badania obrazowe w zależności od pierwotnej lokalizacji przerzutów (TK, MR, RTG klatki piersiowej) oraz według wskazań klinicznych;
				3. dermatoskopia nowych zmian skórnych;
				4. 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;
				5. scyntygrafia kości w przypadku bólu kości lub wskazań klinicznych (ale nie częściej niż co 6 miesięcy);
				6. zachęcanie pacjentów do samokontroli okolicy operowanej i regionu spływu chłonnego.
			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;
			3. następnie, po okresie 6 lat od zawieszenia terapii, kontrolę pacjenta przeprowadza się raz w roku, aż do końca życia, wg. następującego schematu:
				1. ocena miejscowa, regionalna w badaniu przedmiotowym;
				2. dermatoskopia nowych zmian;
				3. kontrola parametrów biochemicznych 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.
2. **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 NFZ.
 |