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** |
| 1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie**    1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia ipilimumabem, lub 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:            1. 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),            2. w przypadku terapii niwolumabem, lub pembrolizumabem, lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem:   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, albo  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 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. Do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem kwalifikowani są pacjenci z ekspresją PDL-1 poniżej 5%;       5. Rozpoczynanie leczenia 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. Antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz do 16 tygodni po podaniu ostatniej dawki;;       8. Wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek;       9. Wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;       10. Brak przeciwskazań do rozpoczęcia leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.   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 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 powtórną oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji;       2. irPR - zmniejszenie się zaawansowania nowotworu ≥ 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 ≥ 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.   * 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 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 monoterapią 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.         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;         8. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią;         9. Kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego przy włączeniu do badania lub przed podaniem ipilimumabu;         10. Chorzy przyjmujący jakiekolwiek inne ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe (w tym - jakiekolwiek leczenie eksperymentalne);         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;         12. Chorzy z potwierdzonym zakażeniem HIV, HBV lub HCV (niezależnie od skuteczności stosowanego leczenia przeciwwirusowego);         13. Chorzy z innym współistniejącym nowotworem złośliwym (wyjątek - odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak powierzchniowy pęcherza lub rak szyjki macicy in situ);         14. Chorzy przyjmujący jakiekolwiek nieonkologiczne szczepienia przeciwko chorobom zakaźnym w okresie 4 tygodni przed i 4 tygodni po każdej dawce ipilimumabu (wyjątek - amantadyna i flumadyna);         15. Chorzy ze stanami zagrażającymi życiu, które wymagają podawania dużych dawek leków immunosupresyjnych oraz długotrwałego stosowania kortykosteroidów;         16. Chorzy na czerniaka gałki ocznej.    2. **Kryteria wyłączenia z leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem lub z terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem**       * 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 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. **Dawkowanie ipilimumabu w monoterapii (w drugiej linii leczenia)**   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:   * + - 1. innym przeciwciałem monoklonalnym;       2. inhibitorem kinazy BRAF;       3. inhibitorem kinazy MEK.  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 ipilimumabem, lub niwolumabem, lub pembrolizumabem lub terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem**       * 1. Histologiczne potwierdzenie czerniaka;         2. Ocena ekspresji PDL-1 metodami immunohistochemicznymi na materiale utrwalonym z czerniaka - dotyczy terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem;         3. Diagnostyka obrazowa: RTG, PET-TK, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach - zmiany w tkance podskórnej lub skórze);         4. Pomiar masy ciała;         5. Pełne badanie przedmiotowe;         6. Ocena sprawności w skali ECOG;         7. Ocena obecności mutacji BRAF V600;         8. Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;         9. Elektrokardiogram (EKG);         10. 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 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 ipilimumabem, lub niwolumabem lub pembrolizumabem, lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem**       * 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:   dla monoterapii ipilimumabem: po 12 tygodniach leczenia;  dla niwolumabu i pembrolizumabu: po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3-4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji;  dla terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem: między 11 a 13 tygodniem leczenia, następnie co 3-4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji;   * + - 1. 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:   dla monoterapii ipilimumabem i w trakcie leczenia skojarzonego ipilimumabem z niwolumabem: przed każdym podaniem leku;  dla niwolumabu lub pembrolizumabu lub terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem: co 6-12 tygodni;   * + - 1. Pomiar masy ciała;       2. Pełne badanie przedmiotowe;       3. Ocena sprawności w skali ECOG;       4. 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 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;        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 Narodowy Fundusz Zdrowia. |