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 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;      2. Brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;      3. Rozpoczynanie leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;      4. Wiek ≥ 18 lat;      5. Stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;      6. Wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;      7. Brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;      8. 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 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 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 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 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**    * 1. Do programu włącza się pacjentów uprzednio leczonych ipilimumabem lub 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 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 lub terapii niwolumabem lub pembrolizumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka**       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 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 ipilimumabem, lub 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 monoterapii ipilimumabem: po 12 tygodniach leczenia;          2. dla niwolumabu i pembrolizumabu: po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3-4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji;          3. dla terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem: między 11 a 13 tygodniem leczenia, następnie co 3-4 miesiące 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 monoterapii ipilimumabem i w trakcie leczenia skojarzonego ipilimumabem z niwolumabem: przed każdym podaniem leku;          2. 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;      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. |