

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
<p>W programie finansuje się leczenie systemowe substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>niwolumab</i>; 2) <i>pembrolizumab</i>; 3) <i>niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem</i>; 4) <i>wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem</i>; 5) <i>enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem</i>; 6) <i>dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem</i>; 7) <i>niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem</i>. <p>W leczeniu uzupełniającym finansuje się substancje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>niwolumab</i>; 2) <i>pembrolizumab</i>; 3) <i>dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem</i>. <p>W leczeniu przedoperacyjnym finansuje się substancje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem</i>. <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Szczegóły sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.</p> <p>1.1. Dawkowanie niwolumabu lub pembrolizumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem</p> <p>Terapie te nie mogą być stosowane łącznie z:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) innym przeciwciałem monoklonalnym (nie dotyczy skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem i skojarzenia niwolumabu z relatlimabem); 2) inhibitorem kinazy BRAF; 3) inhibitorem kinazy MEK. <p>1.1.1. Zalecane dawki dla terapii niwolumabem:</p> <p>Pacjenci o masie ciała co najmniej 50 kg:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 240 mg co 2 tygodnie lub 2) 480 mg co 4 tygodnie. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie histologiczne potwierdzające obecność czerniaka; 2) ocena obecności mutacji BRAF V600 – nie dotyczy terapii czerniaka w stopniu IIB lub IIC; 3) ocena ekspresji PDL1 na komórkach nowotworu – dla terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem; 4) wykluczenie przerzutów w biopsji węzłów wartowniczych – dla terapii uzupełniającej pembrolizumabem lub niwolumabem czerniaka w stopniu IIB lub IIC; 5) morfologia krwi z rozmazem; 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; 10) oznaczenie stężenia amylazy we krwi – dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem,

<p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej (dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem wiek 12 lat i powyżej; dla niwolumabu w terapii uzupełniającej po resekcji czerniaka w stadium IIB/IIC wiek 12 lat i powyżej); 2) histopatologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych: <ol style="list-style-type: none"> a) w stadium zaawansowania IIB lub IIC (dotyczy terapii uzupełniającej pembrolizumabem lub 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); d) w stadium zaawansowania IIIB, IIIC, IIID (klinicznego, operacyjnego) – dla terapii przedoperacyjnej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem; 3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 4) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji 	<p>Pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 2) 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie. <p>1.1.2. Zalecane dawki dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem:</p> <p>Niwolumab w dawce 1 mg/kg m.c. oraz ipilimumab w dawce 3 mg/kg m.c., co 3 tygodnie dla czterech pierwszych dawek.</p> <p>W przypadku terapii przedoperacyjnej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem przed resekcją podaje się maksymalnie 2 dawki terapii skojarzonej: niwolumab w dawce 240 mg i ipilimumab w dawce 80 mg.</p> <p>1.1.3. Zalecane dawki dla terapii pembrolizumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 200 mg co 3 tygodnie lub 2) 400 mg co 6 tygodni. <p>1.1.4. Zalecane dawki dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem:</p> <p>Niwolumab w dawce 480 mg i relatlimab w dawce 160 mg co 4 tygodnie.</p> <p>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,</p>	<p>dabrafenibem z trametynibem oraz enkorafenibem z binimetynibem;</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 poziomu 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 leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem; 17) pełne badanie przedmiotowe wraz z oceną całej skóry; 18) pomiar masy ciała; 19) ocena sprawności w skali ECOG; 20) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 21) elektrokardiogram (EKG); 22) badania obrazowe w celu oceny zmian nowotworowych; 23) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu; badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy w celu udokumentowania zmian przerzutowych;
---	--	--

<p>RECIST – nie dotyczy leczenia uzupełniającego i przedoperacyjnego;</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 7) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po 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. <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii</p> <p>1.2.1. niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu oraz z wyjątkiem stosowania wcześniejszej terapii przedoperacyjnej niwolumabem z ipilimumabem) oraz <ol style="list-style-type: none"> a) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego czerniaka skóry lub 	<p>częściowa lub całkowita odpowiedź wg RECIST) pod następującymi warunkami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>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.</p> <p>1.2. Dawkowanie wemurafenibu w skojarzeniu z kobimetynibem lub dabrafenibu z trametynibem</p> <p>W przypadku konieczności zakończenia terapii jednym z powyższych leków w terapii skojarzonej z powodu specyficznych toksyczności, można kontynuować terapię pozostałym lekiem ze schematu.</p> <p>Pacjenci włączeni do programu przez 1 marca 2017 r. mogą kontynuować monoterapię wemurafenibem lub dabrafenibem aż do zakończenia leczenia.</p> <p>1.2.1. Zalecane dawki dla terapii dabrafenibem z trametynibem:</p> <p>Dabrafenib w dawce 150 mg dwa razy na dobę oraz trametynib w dawce 2 mg raz na dobę.</p> <p>1.2.2. Zalecane dawki dla monoterapii dabrafenibem:</p>	<p>24) inne badania laboratoryjne i obrazowe (w tym scyntygrafia) w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Dodatkowo dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF); 2) badanie okulistyczne ostrości i pola widzenia oraz dna oka. <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 28 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>Badania obrazowe powinny być wykonane w ciągu maksymalnie 3 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (nie dotyczy leczenia uzupełniającego i przedoperacyjnego).</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 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;
--	---	---

<p>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 zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego.</p> <p>Wcześniejsze leczenie uzupełniające terapią anty-PD-1 czerniaka w stopniu IIB lub IIC (dotyczy pembrolizumabu i niwolumabu), czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych (dotyczy niwolumabu lub pembrolizumabu) lub z przerzutami odległymi (dotyczy tylko niwolumabu), po całkowitej resekcji; nie wyklucza z możliwości zastosowania immunoterapii w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.</p> <p>2) potwierdzenie ekspresji PDL1 < 1% na komórkach nowotworu (dotyczy terapii niwolumabem z relatlimabem).</p> <p>1.2.2. skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem lub terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem</p> <p>1) potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;</p> <p>2) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms;</p> <p>3) wykluczone jednoczesne stosowanie chemioterapii.</p>	<p>150 mg dwa razy na dobę.</p> <p>1.2.3. Zalecane dawki dla terapii wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynibem:</p> <p>Wemurafenib w dawce 960 mg dwa razy na dobę oraz kobimetynib w dawce 60 mg raz na dobę.</p> <p>Terapię kobimetynibem prowadzi się w cyklach 28-dniowych: po 21 dniach podawania leku następuje 7-dniowa przerwa.</p> <p>1.3. Dawkowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem:</p> <p>1.3.1. Zalecane dawki dla terapii enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem:</p> <p>Enkorafenib w dawce 450 mg raz na dobę oraz binimetynib w dawce 45 mg dwa razy na dobę.</p>	<p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi;</p> <p>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi;</p> <p>9) oznaczenie stężenia bilirubiny związanej i całkowitej we krwi;</p> <p>10) oznaczenie stężenia amylazy we krwi – dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem, dabrafenibem z trametynibem oraz enkorafenibem z binimetynibem;</p> <p>11) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>12) oznaczenie stężenia mocznika we krwi;</p> <p>13) oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi;</p> <p>14) oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (w tym sodu, potasu, wapnia i magnezu);</p> <p>15) oznaczenie stężenia TSH i fT4 we krwi – dla terapii niwolumabem, pembrolizumabem, terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem i terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem;</p> <p>16) ogólne badanie moczu - dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem;</p> <p>17) pomiar temperatury ciała i wywiad w kierunku występowania gorączek;</p> <p>18) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>19) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) w razie wskazań klinicznych - dla terapii skojarzonej</p>
---	--	--

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 lub 12 tygodni, jeżeli terapia uzupełniająca podawana jest po zastosowaniu terapii neoadjuwantowej niwolumabem z ipilimumabem).

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 lub 12 tygodni, jeżeli terapia uzupełniająca (wyłącznie niwolumabem) podawana jest po zastosowaniu terapii neoadjuwantowej niwolumabem z ipilimumabem);
- 2) potwierdzenie zajęcia węzłów chłonnych (dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem) lub przerzutów odległych (dla terapii niwolumabem) w stadiach zaawansowania III – IV (nie dotyczy terapii uzupełniającej niwolumabem stosowanej po terapii neoadjuwantowej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, która dotyczy jedynie chorych w klinicznym stopniu III);
- 3) brak wystarczającej odpowiedzi patomorfologicznej po zastosowaniu terapii neoadjuwantowej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem – tylko dla terapii

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.

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 terapii przedoperacyjnej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem badania wykonuje się w terminie między drugą dawką a resekcją;
- 3) 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 (z wyjątkiem leczenia przedoperacyjnego niwolumabem z ipilimumabem).

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

<p>adjuwantowej niwolumabem (jako niewystarczającą odpowiedź patomorfologiczną definiuje się więcej niż 10% żywego utkania nowotworowego w materiale pooperacyjnym);</p> <p>4) wykluczenie przerzutów do węzłów wartowniczych – dla terapii pembrolizumabem lub niwolumabem w stadiach zaawansowania IIB – IIC;</p> <p>5) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry – za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się:</p> <p>a) uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;</p> <p>b) leczenia przedoperacyjnego niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (wyłącznie dla terapii uzupełniającej niwolumabem) - leczenie można rozpocząć w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia.</p> <p>1.2.5. neoadjuwantowej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem</p> <p>1) kwalifikacja do całkowitej resekcji czerniaka wraz z terapeutyczną limfadenektomią i/lub wycięciem przerzutów in transit – termin od rozpoczęcia leczenia neoadjuwantowego do resekcji maksymalnie 8 tygodni;</p> <p>2) potwierdzenie zajęcia węzłów chłonnych lub resekcyjne przerzuty in transit;</p> <p>3) brak przerzutów odległych.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie</p>		<p>lub MRI odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem: co 14 – 18 tygodni; 2) dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem: po 12 tygodniach, a następnie co 3 – 4 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 3) dla terapii uzupełniającej pembrolizumabem lub niwolumabem po resekcji w stadium IIB lub IIC: po 26 tygodniach, a następnie co 6 – 7 miesięcy lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 4) 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; 5) dla terapii przedoperacyjnej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem badania wykonuje się w terminie między drugą dawką a resekcją. <p>Dodatkowo, w przypadku chorych, którzy otrzymali terapię przedoperacyjną niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy wykonać ocenę patomorfologiczną odpowiedzi na to leczenie w ciągu 4 tygodni od daty leczenia chirurgicznego.</p> <p>W przypadku chorych leczonych w programie przynajmniej 24 miesiące i uzyskujących korzyść kliniczną, tj. odpowiedź</p>
---	--	--

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:

- 1) uzupełniającej niwolumabem lub pembrolizumabem lub dabrafenibem z trametynibem trwa ona maksymalnie 12 miesięcy;
- 2) w przypadku gdy terapia uzupełniająca niwolumabem lub dabrafenibem z trametynibem stosowana jest po terapii neoadjuwantowej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem trwa maksymalnie odpowiednio 44 tygodnie i 46 tygodni.

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;

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 zawieszono

- 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;

<p>4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>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.</p>		<p>8) oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi;</p> <p>9) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym sodu, potasu, wapnia, magnezu) we krwi;</p> <p>10) oznaczenie poziomu TSH i fT4 we krwi;</p> <p>11) badania obrazowe w zależności od pierwotnej lokalizacji przerzutów (TK, MR, RTG klatki piersiowej) oraz według wskazań klinicznych;</p> <p>12) scyntygrafia kości w razie wskazań klinicznych (ale nie częściej niż co 6 miesięcy).</p> <p>Kontrolę pacjenta przeprowadza się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 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).
--	--	---