Załącznik B.59.

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
W programie finansuje się leczenie systemowe substancjami: *1) niwolumab;* *2) pembrolizumab;* *3) niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem;* *4) wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem;* *5) enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem;* *6) dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem;* *7) niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem.* W leczeniu uzupełniającym finansuje się substancje: *1) niwolumab;* *2) pembrolizumab;* *3) dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem.* W leczeniu przedoperacyjnym finansuje się substancje: *1) niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.* **1. Kryteria kwalifikacji** Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii.	**1. Dawkowanie** Szczegóły sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. **1.1. Dawkowanie niwolumabu lub pembrolizumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem** Terapie te nie mogą być stosowane łącznie z: 1) innym przeciwciałem monoklonalnym (nie dotyczy skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem i skojarzenia niwolumabu z relatlimabem); 2) inhibitorem kinazy BRAF; 3) inhibitorem kinazy MEK. **1.1.1.** Zalecane dawki dla terapii niwolumabem: Pacjenci o masie ciała co najmniej 50 kg: 1) 240 mg co 2 tygodnie lub 2) 480 mg co 4 tygodnie.	**1. Badania przy kwalifikacji do programu** 1) badanie histologiczne potwierdzające obecność czerniaka; 2) ocena obecności mutacji BRAF V600 – 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,

1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji

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:
   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

Pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg:

1) 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub
2) 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

1.1.2. Zalecane dawki dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem:

Niwolumab w dawce 1 mg/kg m.c. oraz ipilimumab w dawce 3 mg/kg m.c., co 3 tygodnie dla czterech pierwszych dawek.

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.

1.1.3. Zalecane dawki dla terapii pembrolizumabem:

1) 200 mg co 3 tygodnie lub
2) 400 mg co 6 tygodni.

1.1.4. Zalecane dawki dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem:

Niwolumab w dawce 480 mg i relatlimab w dawce 160 mg co 4 tygodnie.

Dopuszcza się możliwość zawieszenia terapii niwolumabem (w tym u tych chorych, którzy otrzymywali skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem) lub pembrolizumabem po okresie minimum 6 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną (stabilizacja choroby,

dabrafenibem z trametynibem oraz enkorafenibem z binimetynibem;

11) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
12) oznaczenie stężenia mocznika we krwi;
13) oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi;
14) oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (w tym sodu, potasu, wapnia i magnezu);
15) oznaczenie 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;

RECIST – nie dotyczy leczenia uzupełniającego i przedoperacyjnego;

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 przebytym leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;

8) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;

9) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;

10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii

1.2.1. *niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem*

1) brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu oraz z wyjątkiem stosowania wcześniejszej terapii przedoperacyjnej niwolumabem z ipilimumabem) oraz

a) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego czerniaka skóry lub

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.

1.2. Dawkowanie wemurafenibu w skojarzeniu z kobimetynibem lub dabrafenibu z trametynibem

W przypadku konieczności zakończenia terapii jednym z powyższych leków w terapii skojarzonej z powodu specyficznych toksyczności, można kontynuować terapię pozostałym lekiem ze schematu.

Pacjenci włączeni do programu przez 1 marca 2017 r. mogą kontynuować monoterapię wemurafenibem lub dabrafenibem aż do zakończenia leczenia.

1.2.1. Zalecane dawki dla terapii dabrafenibem z trametynibem:

Dabrafenib w dawce 150 mg dwa razy na dobę oraz trametynib w dawce 2 mg raz na dobę.

1.2.2. Zalecane dawki dla monoterapii dabrafenibem:

24) inne badania laboratoryjne i obrazowe (w tym scyntygrafia) w razie wskazań klinicznych.

Dodatkowo dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem:

1) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);

2) badanie okulistyczne ostrości i pola widzenia oraz dna oka.

Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 28 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.

Badania obrazowe powinny być wykonane w ciągu maksymalnie 3 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (nie dotyczy leczenia uzupełniającego i przedoperacyjnego).

2. Monitorowanie leczenia

2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

1) pełne badanie przedmiotowe wraz z oceną przedmiotową całej skóry;

2) pomiar masy ciała;

3) ocena sprawności w skali ECOG;

4) morfologia krwi z rozmazem;

5) oznaczenie stężenia hemoglobiny;

6) oznaczenie stężenia glukozy we krwi;

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. Wcześniejsze leczenie uzupełniające terapią anty-PD-l 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. 2) potwierdzenie ekspresji PDL1 < 1% na komórkach nowotworu (dotyczy terapii niwolumabem z relatlimabem). **1.2.2.** *skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem lub terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem* 1) potwierdzenie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu; 2) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG ≤ 500 ms; 3) wykluczone jednoczesne stosowanie chemioterapii.	150 mg dwa razy na dobę. **1.2.3.** Zalecane dawki dla terapii wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynibem: Wemurafenib w dawce 960 mg dwa razy na dobę oraz kobimetynib w dawce 60 mg raz na dobę. Terapię kobimetynibem prowadzi się w cyklach 28-dniowych: po 21 dniach podawania leku następuje 7-dniowa przerwa. **1.3. Dawkowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem:** **1.3.1.** Zalecane dawki dla terapii enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem: Enkorafenib w dawce 450 mg raz na dobę oraz binimetynib w dawce 45 mg dwa razy na dobę.	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, dabrafenibem z trametynibemoraz enkorafenibem z binimetynibem; 11) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 12) oznaczenie stężenia mocznika we krwi; 13) oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi; 14) oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (w tym sodu, potasu, wapnia i magnezu); 15) oznaczenie stężenia TSH i fT4 we krwi – dla terapii niwolumabem, pembrolizumabem, terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem i terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem; 16) ogólne badanie moczu - dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem; 17) pomiar temperatury ciała i wywiad w kierunku występowania gorączek; 18) elektrokardiogram (EKG); 19) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) w razie wskazań klinicznych - dla terapii skojarzonej

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

adjuwantowej niwolumabem (jako niewystarczającą odpowiedź patomorfologiczną definiuje się więcej niż 10% żywego utkania nowotworowego w materiale pooperacyjnym); 4) wykluczenie przerzutów do węzłów wartowniczych – dla terapii pembrolizumabem lub niwolumabem w stadiach zaawansowania IIB – IIC; 5) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry – za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się: a) uzupełniającego leczenia pooperacyjnego; 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. **1.2.5.** *neoadjuwantowej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem* 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; 2) potwierdzenie zajęcia węzłów chłonnych lub resekcyjne przerzuty in transit; 3) brak przerzutów odległych. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie		lub MRI odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Badania wykonuje się: 1) dla terapii skojarzonej wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem: co 14 – 18 tygodni; 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. 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. W przypadku chorych leczonych w programie przynajmniej 24 miesiące i uzyskujących korzyść kliniczną, tj. odpowiedź

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 zawieszone** 1) ocena miejscowa węzłów chłonnych regionalnych; 2) dermatoskopia nowych zmian skórnych; 3) zachęcanie pacjenta do samokontroli okolicy operowanej i regionu spływu 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;

4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) okres ciąży lub karmienia piersią; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnym opiekunów.		8) oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi; 9) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym sodu, potasu, wapnia, magnezu) we krwi; 10) oznaczenie poziomu TSH i fT4 we krwi; 11) badania obrazowe w zależności od pierwotnej lokalizacji przerzutów (TK, MR, RTG klatki piersiowej) oraz według wskazań klinicznych; 12) scyntygrafia kości w razie wskazań klinicznych (ale nie częściej niż co 6 miesięcy). Kontrolę pacjenta przeprowadza się: 1) w okresie do 3 lat od zawieszenia: co 3 – 4 miesiące; 2) w okresie kolejnych 3 lat: co 6 – 8 miesięcy; 3) w okresie po 6 latach od zawieszenia: raz w roku, do końca życia, ale tylko badania wymienione w punktach od 1 do 10. **3. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

		3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).