

## LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI (ICD-10: C64)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>LECZENIE ADJUWANTOWE</b>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia <i>pembrolizumabem</i></b></p> <p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentem jasnokomórkowym;</p> <p>2) pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko wznowy raka nerki lub chory w stadium M1 bez objawów choroby (NED, No Evidence of Disease):</p> <p>a) pośrednie-wysokie ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pT2 ze stopniem złośliwości histologicznej 4 (ang. Grade 4) lub cechami mięsakowatymi, bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) i przerzutów odległych (M0),</li> <li>– pT3, każdy stopień złośliwości histologicznej bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) i przerzutów odległych (M0),</li> </ul> <p>b) wysokie ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pT4, każdy stopień złośliwości histologicznej bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) i przerzutów odległych (M0),</li> <li>– dowolny pT, każdy stopień złośliwości histologicznej z zajęciem węzłów chłonnych i nieobecnością przerzutów odległych (M0),</li> </ul> <p>c) stadium M1 bez objawów choroby:</p>	<p><b>1. Dawkowanie <i>pembrolizumabu</i></b></p> <p>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie dawek leków zgodnie z aktualną ChPL.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia <i>pembrolizumabem</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego z komponentem jasnokomórkowym;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>8) oznaczenie stężenia fT4 i TSH;</li> <li>9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</li> <li>10) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;</li> <li>11) oznaczenie poziomu glukozy;</li> <li>12) oznaczenie jonogramu (sód, potas);</li> <li>13) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>14) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</li> </ol>

<p>– stan po wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu doszczętej resekcji przerzutów</p> <p>lub</p> <p>– stan po wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu stereotaktycznej radioterapii wszystkich przerzutów z uzyskaniem ich remisji;</p> <p>3) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka nerki lub radioterapii (nie dotyczy radioterapii stereotaktycznej przerzutów raka nerki);</p> <p>4) czas do rozpoczęcia leczenia uzupełniającego pembrolizumabem:</p> <p>a) w przypadku choroby ograniczonej do nerki (chorzy bez cechy M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od przeprowadzenia nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej z uzyskaniem ujemnych marginesów chirurgicznych,</p> <p>b) w przypadku choroby z przerzutami (chorzy z cechą M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od leczenia miejscowego zmian przerzutowych;</p> <p>5) ukończony 18. rok życia;</p> <p>6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami w aktualnej ChPL;</p> <p>8) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL;</p> <p>9) stan sprawności wg skali ECOG 0-1;</p>		<p>15) badanie metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy;</p> <p>16) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>17) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>18) inne badania obrazowe (w tym mózgu) w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą potwierdzić nieobecność ognisk aktywnej choroby.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6) oznaczenie stężenia hormonu fT4 i TSH;</p> <p>7) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;</p> <p>8) oznaczenie poziomu glukozy;</p> <p>9) oznaczenie jonogramu (sód, potas, wapń);</p> <p>10) elektrokardiogram (EKG)- wg wskazań klinicznych;</p> <p>11) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>12) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 6 tygodni albo przed następnym podaniem leku, jeśli przerwa między podaniami jest dłuższa niż 6 tygodni.</p> <p>Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych.</p>
--	--	--

10) w przypadku wcześniejszego zachorowania na inny nowotwór kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane z tym nowotworem;

11) niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie pembrolizumabem trwa 51 tygodni (17 cykli 3-tygodniowych) lub do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu wcześniej, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie nawrotu nowotworu;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na *pembrolizumab* lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) ciąża lub okres karmienia piersią;
- 4) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub istotnej klinicznie toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;
- 5) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;
- 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych

## 3. Monitorowanie skuteczności leczenia

- 1) badanie metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) mózgu (w przypadku stwierdzenia zmian przy kwalifikacji), klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy;
- 2) inne badania obrazowe (w tym mózgu) w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się:

- 1) badania klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy wykonuje się nie rzadziej niż co 12 tygodni; obrazowanie mózgu i kości - w przypadku wystąpienia objawów klinicznych;
- 2) w ciągu miesiąca po zakończeniu leczenia;
- 3) w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.

Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić potwierdzenie utrzymywania się stanu wolnego od choroby albo stwierdzenie nawrotu choroby.

## 4. 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 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

<p>oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p>		<p>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.</p>
<p><b>I LINIA LECZENIA</b></p>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b> Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych - w przypadku <i>kabozantynibu</i>,</li> <li>b) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym - w przypadku <i>niwolumabu</i> z <i>ipilimumabem</i>,</li> <li>c) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego - w przypadku <i>kabozantynibu</i> z <i>niwolumabem</i>;</li> </ol> </li> <li>2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego;</li> <li>3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki;</li> <li>4) stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100;</li> <li>5) ukończony 18. rok życia;</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b> Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. Dopuszczalne jest zmniejszenie dawek leków zgodnie z aktualną ChPL.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia <i>kabozantynibem</i>, <i>kabozantynibem</i> w połączeniu z <i>niwolumabem</i>, <i>niwolumabem</i> w połączeniu z <i>ipilimumabem</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;</li> <li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>8) oznaczenie stężenia TSH i fT4 - dla <i>ipilimumabu</i> z <i>niwolumabem</i>, <i>kabozantynibu</i>, <i>kabozantynibu</i> z <i>niwolumabem</i>;</li> <li>9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</li> <li>10) badanie ogólne moczu – dla <i>kabozantynibu</i>, <i>kabozantynibu</i> z <i>niwolumabem</i>;</li> <li>11) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;</li> <li>12) oznaczenie stężenia glukozy we krwi;</li> <li>13) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</li> <li>14) test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym (jeśli wskazany klinicznie);</li> </ol>

- 6) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone udokumentowaną decyzją konsylium multidyscyplinarnego;
- 7) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST);
- 8) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);
- 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
- 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL;
- 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków.

## 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii

### 1.2.1. *kabozantynibem*

- 1) pośrednie lub niekorzystne rokowanie według skali IMDC.

### 1.2.2. *niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem*

- 1) pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC;
- 2) brak wcześniejszego leczenia raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) w tym leczenia adjuwantowego;

- 15) elektrokardiogram (EKG);
- 16) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 17) badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;
- 18) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;
- 19) badanie TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszym leczeniu miejscowym przerzutów);
- 20) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.

## 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 6) badanie ogólne moczu – dla *kabozantynibu*, *kabozantynibu* z *niwolumabem*;
- 7) oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla *ipilimumabu* z *niwolumabem*, *kabozantynibu*, *kabozantynibu* z *niwolumabem*;
- 8) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 9) inne badania w razie wskazań klinicznych.

- 3) nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego;
- 4) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg *prednizonu* na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone);
- 5) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.

#### **1.2.3. kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem**

- 1) pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC;
- 2) brak wcześniejszego leczenia raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) w tym leczenia adjuwantowego;
- 3) brak wcześniejszego leczenia *kabozantynibem* w monoterapii;
- 4) nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego;
- 5) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg *prednizonu* na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone);
- 6) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.

Badania wykonuje się:

- 1) nie rzadziej niż co 4-8 tygodni - w przypadku leczenia *kabozantynibem* i *niwolumabem* w fazie monoterapii oraz *kabozantynibem* i *niwolumabem* w terapii skojarzonej;
- 2) co 3-6 tygodni – w fazie leczenia skojarzonego *ipilimumabem* z *niwolumabem*.

Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych.

#### **3. Monitorowanie skuteczności leczenia**

- 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;
- 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;
- 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się:

- 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu);
- 2) w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu);
- 3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby i zawsze w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych.

Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) udokumentowana progresja według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku *niwolumabu z ipilimumabem* z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie 4-8 tygodni);
- 2) w przypadku oligoprogresji (progresja nie więcej niż 5 ognisk w nie więcej niż 3 narządach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym), dopuszcza się kontynuację leczenia pod warunkiem zastosowania radykalnego leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia stereotaktyczna) tych ognisk, o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych;
- 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 4) ciąża lub okres karmienia piersią;
- 5) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub istotnej klinicznie toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;
- 6) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 7) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;
- 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.

## 4. 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 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.

<p>oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem badań klinicznych tych leków, jeśli dotyczyły pierwszej linii leczenia, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>		
<b>II LINIA LECZENIA</b>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych - w przypadku <i>kabozantynibu</i>,</li> <li>b) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym- w przypadku <i>niwolumabu</i>;</li> </ol> </li> <li>2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego;</li> <li>3) stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100;</li> <li>4) ukończony 18. rok życia;</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie dawek leków zgodnie z aktualną ChPL.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia <i>kabozantynibem</i>, <i>niwolumabem</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenia stężenia kreatyniny we krwi;</li> <li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>8) oznaczenie stężenia TSH i fT4 - dla <i>kabozantynibu</i> i <i>niwolumabu</i>;</li> <li>9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</li> <li>10) badanie ogólne moczu – dla <i>kabozantynibu</i>;</li> <li>11) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;</li> <li>12) oznaczenie stężenia glukozy we krwi;</li> <li>13) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</li> </ol>

- 5) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego;
- 6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST);
- 7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);
- 8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
- 9) nieobecność istotnych klinicznie objawów niepożądanych związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową;
- 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL;
- 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków.

## 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii

### 1.2.1. kabozantinibem

- 1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym lub inhibitorów punktów

- 14) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym (jeśli wskazany klinicznie);
- 15) elektrokardiogram (EKG);
- 16) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 17) badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;
- 18) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;
- 19) badanie TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszym leczeniu miejscowym przerzutów);
- 20) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.

## 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenia stężenia kreatyniny;
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny;
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 6) badanie ogólne moczu – dla *kabozantinibu*;
- 7) oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla *kabozantinibu* i *niwolumabu*;
- 8) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 9) inne badania w razie wskazań klinicznych.

kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin;

2) brak wcześniejszego leczenia *kabozantinibem*.

### 1.2.2. *niwolumabem*

1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym;

2) brak wcześniejszego leczenia raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) w tym leczenia adjuwantowego;

3) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego;

4) niestosowanie systemowe leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg *prednizonu* na dobę lub równoważnej dawki innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone);

5) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 4-8 tygodni.

Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych.

### 3. Monitorowanie skuteczności leczenia

1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;

2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;

3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się:

1) nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu);

2) w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu);

3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby i zawsze w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych.

Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.

Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.

### 4. Monitorowanie programu

### 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) udokumentowana progresja według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku niwolumabu z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie 4-8 tygodni);
- 2) w przypadku oligoprogresji (progresja nie więcej niż 5 ognisk w nie więcej niż 3 narządach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym), dopuszcza się kontynuację leczenia pod warunkiem zastosowania radykalnego leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia stereotaktyczna), o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych;
- 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 4) ciąża lub okres karmienia piersią;
- 5) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub istotnej klinicznie toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;
- 6) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 7) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;
- 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.

- 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 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.

<p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem badań klinicznych tych leków, jeśli dotyczyły one drugiej linii leczenia, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>		
<b>III LINIA LECZENIA</b>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b> Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanałików zbiorczych - w przypadku <i>kabozantynibu</i>,</li> <li>b) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym – w przypadku <i>niwolumabu</i>;</li> </ol> </li> <li>2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego;</li> <li>3) stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100;</li> <li>4) ukończony 18. rok życia;</li> <li>5) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępianie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego;</li> <li>6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST);</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b> Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. Dopuszczalne jest zmniejszenie dawek leków zgodnie z aktualną ChPL.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia <i>kabozantynibem</i>, <i>niwolumabem</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;</li> <li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>8) oznaczenie stężenia TSH i fT4;</li> <li>9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</li> <li>10) badanie ogólne moczu – dla <i>kabozantynibu</i>;</li> <li>11) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;</li> <li>12) oznaczenie stężenia glukozy we krwi;</li> <li>13) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</li> <li>14) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym (jeśli wskazany klinicznie);</li> <li>15) elektrokardiogram (EKG);</li> <li>16) pomiar ciśnienia tętniczego;</li> </ol>

- 7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);
- 8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
- 9) nieobecność istotnych klinicznie objawów niepożądanych związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową;
- 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL;
- 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków.

## **1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia**

### **1.2.1. kabozantynibem**

- 1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym w 1. linii leczenia (możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin) oraz *niwolumabem* w 2. linii leczenia;
- 2) brak wcześniejszego leczenia *kabozantynibem*.

### **1.2.2. niwolumabem**

- 17) badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;
- 18) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;
- 19) badanie TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszym leczeniu miejscowym przerzutów);
- 20) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.

## **2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- 6) badanie ogólne moczu – dla *kabozantynibu*;
- 7) oznaczenie stężenia fT4 i TSH;
- 8) pomiar ciśnienia tętniczego;
- 9) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 4-8 tygodni.

Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych.

## **3. Monitorowanie skuteczności leczenia**

- 1) udokumentowane niepowodzenie dwóch linii wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin);
- 2) brak wcześniejszego leczenia raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) w tym leczenia adjuwantowego;
- 3) nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego;
- 4) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem (kortykosteroidy wziewne są dozwolone);
- 5) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) udokumentowana progresja według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku niwolumabu z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie 4-8 tygodni);

- 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;
- 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;
- 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się:

- 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu);
- 2) w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu);
- 3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby i zawsze w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych.

Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.

Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.

## 4. 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 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z

- 2) w przypadku oligoprogresji (progresja nie więcej niż 5 ognisk w nie więcej niż 3 narządach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym), dopuszcza się kontynuację leczenia pod warunkiem zastosowania radykalnego leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia stereotaktyczna), o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych;
- 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 4) ciąża lub okres karmienia piersią;
- 5) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub istotnej klinicznie toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;
- 6) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 7) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;
- 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem badań klinicznych tych leków, jeśli dotyczyły one trzeciej linii leczenia, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

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.

