Załącznik B.10.

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

|  |
| --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| **LECZENIE ADJUWANTOWE** |
| 1. **Kryteria kwalifikacji do leczenia *pembrolizumabem***
	* + 1. histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentem jasnokomórkowym;
			2. pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko wznowy raka nerki lub chory w stadium M1 bez objawów choroby (NED, No Evidence of Disease):
				1. pośrednie-wysokie ryzyko:

pT2 ze stopniem złośliwości histologicznej 4 (ang. Grade 4) lub cechami mięsakowatymi, bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) i przerzutów odległych (M0),pT3, każdy stopień złośliwości histologicznej bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) i przerzutów odległych (M0),* + - * 1. wysokie ryzyko:

pT4, każdy stopień złośliwości histologicznej bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) i przerzutów odległych (M0), dowolny pT, każdy stopień złośliwości histologicznej z zajęciem węzłów chłonnych i nieobecnością przerzutów odległych (M0),* + - * 1. stadium M1 bez objawów choroby:

stan po wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu doszczętnej resekcji przerzutówlubstan po wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu stereotaktycznej radioterapii wszystkich przerzutów z uzyskaniem ich remisji;* + - 1. brak wcześniejszego leczenia systemowego raka nerki lub radioterapii (nie dotyczy radioterapii stereotaktycznej przerzutów raka nerki);
			2. czas do rozpoczęcia leczenia uzupełniającego pembrolizumabem:
				1. 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,
				2. w przypadku choroby z przerzutami (chorzy z cechą M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od leczenia miejscowego zmian przerzutowych;
			3. ukończony 18. rok życia;
			4. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
			5. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami w aktualnej ChPL;
			6. brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL;
			7. stan sprawności wg skali ECOG 0-1;
			8. w przypadku wcześniejszego zachorowania na inny nowotwór kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane z tym nowotworem;
			9. niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.1. **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.1. **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 oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.
 | 1. **Dawkowanie *pembrolizumabu***

Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.Dopuszczalne jest zmniejszenie dawek leków zgodnie z aktualną ChPL. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia *pembrolizumabem***
	* + 1. rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego z komponentem jasnokomórkowym;
			2. morfologia krwi z rozmazem;
			3. oznaczenia stężenia kreatyniny;
			4. oznaczenie stężenia bilirubiny;
			5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
			6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
			7. oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
			8. oznaczenie stężenia fT4 i TSH;
			9. oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;
			10. oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;
			11. oznaczenie poziomu glukozy;
			12. oznaczenie jonogramu (sód, potas);
			13. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
			14. inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;
			15. badanie metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) mózgu, klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy;
			16. elektrokardiogram (EKG);
			17. pomiar ciśnienia tętniczego;
			18. inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Wstępne badania obrazowe muszą potwierdzić nieobecność ognisk aktywnej choroby. 1. **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. oznaczenie stężenia hormonu fT4 i TSH;
			7. oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;
			8. oznaczenie poziomu glukozy;
			9. oznaczenie jonogramu (sód, potas, wapń);
			10. elektrokardiogram (EKG)- wg wskazań klinicznych;
			11. pomiar ciśnienia tętniczego;
			12. inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 6 tygodni albo przed następnym podaniem leku, jeśli przerwa między podaniami jest dłuższa niż 6 tygodni.Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych.1. **Monitorowanie skuteczności leczenia**
	* + 1. badanie metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) mózgu, klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy;
			2. inne badania obrazowe 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.1. **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.
 |
| **I LINIA LECZENIA** |
| 1. **Kryteria kwalifikacji**

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.* 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**
		+ 1. histologicznie potwierdzone rozpoznanie:
				1. raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych - w przypadku *kabozantynibu*, *pazopanibu*,
				2. raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym - w przypadku *niwolumabu* z *ipilimumabem,*
				3. raka nerkowokomórkowego - w przypadku *temsyrolimusu*;
			2. nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego;
			3. brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki – w przypadku *pazopanibu* możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin;
			4. stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100 (dla *temsyrolimusu* 60-100);
			5. ukończony 18. rok życia;
			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 przeciwskazanie 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.
	2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**
		1. ***pazopanibem***
			1. korzystne lub pośrednie rokowanie według skali International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (dalej IMDC);
		2. ***kabozantynibem***
			1. pośrednie lub niekorzystne rokowanie według skali IMDC;
		3. ***temsyrolimusem***
			1. niekorzystne rokowanie według skali IMDC;
		4. ***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;
			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. **Określenie czasu leczenia w programie**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.1. **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. w przypadku nietolerancji *pazopanibu* możliwa jest w uzasadnionych przypadkach zmiana terapii na inny inhibitor wielokinazowy o działaniu antyangiogennym (finansowany w katalogu chemioterapii), przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia (z uwzględnieniem pkt. 2) uniemożliwia taką procedurę;
			9. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.
2. **Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej**
	* + 1. z dniem 1 kwietnia 2018 r. do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej;
			2. kwalifikacja, o której mowa w pkt 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej;
			3. pacjenci, o których mowa w pkt 1, nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu;
			4. pacjenci, o których mowa w pkt 1, kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.

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. | **1. Dawkowanie**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. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia *kabozantynibem, niwolumabem*** w połączeniu z ***ipilimumabem, pazopanibem, temsyrolimusem***
	* + 1. rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego;
			2. morfologia krwi z rozmazem;
			3. oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;
			4. oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;
			5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
			6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
			7. oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
			8. oznaczenie stężenia TSH i fT4 - dla *ipilimumabu* z *niwolumabem*, *kabozantynibu*;
			9. oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;
			10. badanie ogólne moczu – dla *kabozantynibu*;
			11. oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;
			12. oznaczenie stężeń cholesterolu oraz trójglicerydów- dla *temsyrolimusu*;
			13. oznaczenie stężenia glukozy we krwi;
			14. inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;
			15. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym (jeśli wskazany klinicznie);
			16. elektrokardiogram (EKG);
			17. pomiar ciśnienia tętniczego;
			18. badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;
			19. badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;
			20. 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);
			21. inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.1. **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 stężeń cholesterolu i trójglicerydów – dla *temsyrolimusu;*
			8. oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla *ipilimumabu z niwolumabem*, *kabozantynibu;*
			9. pomiar ciśnienia tętniczego;
			10. inne badania w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się:1) nie rzadziej niż co 4-8 tygodni - w przypadku leczenia *kabozantynibem, pazopanibem, temsyrolimusem* i *niwolumabem* w fazie monoterapii;2) dodatkowo w 3, 5, 7 i 9 tygodniu w przypadku leczenia *pazopanibem* dla oznaczeń określonych w punktach 3, 4, 5;3) co 3-6 tygodni – w fazie leczenia skojarzonego *ipilimumabem* z *niwolumabem.* Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych.1. **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.1. **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;
			4. w przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 pkt 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.
 |
| **II LINIA LECZENIA** |
| 1. **Kryteria kwalifikacji**

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.* 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**
		+ 1. histologicznie potwierdzone rozpoznanie:
				1. raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych - w przypadku *aksytynibu*, *kabozantynibu*,
				2. raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym- w przypadku *niwolumabu*;
			2. nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego;
			3. stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100;
			4. ukończony 18. rok życia;
			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 przeciwskazanie 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.
	2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**
		1. ***aksytynibem***
			1. udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym lub inhibitorów punktów 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 *aksytynibem;*
		2. ***kabozantynibem***
			1. udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym lub inhibitorów punktów 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 *kabozantynibem;*
		3. ***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.
1. **Określenie czasu leczenia w programie**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.1. **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.
2. **Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej**
	* + 1. z dniem 1 kwietnia 2018 r. do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej;
			2. kwalifikacja, o której mowa w pkt 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej;
			3. pacjenci, o których mowa w pkt 1, nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu;
			4. pacjenci, o których mowa w pkt 1, kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.

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. | 1. **Dawkowanie**

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. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia *aksytynibem, kabozantynibem, niwolumabem***
	* + 1. rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego;
			2. morfologia krwi z rozmazem;
			3. oznaczenia stężenia kreatyniny we krwi;
			4. oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;
			5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
			6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
			7. oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
			8. oznaczenie stężenia TSH i fT4 - dla *kabozantynibu* i *niwolumabu*;
			9. oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;
			10. badanie ogólne moczu – dla *kabozantynibu*;
			11. oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;
			12. oznaczenie stężenia glukozy we krwi;
			13. inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;
			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.1. **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 *kabozantynibu*;
			7. oznaczenie stężenia fT4 i TSH - *dla kabozantynibu* i *niwolumabu*;
			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.1. **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.1. **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;
			4. w przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 pkt 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.
 |
| **III LINIA LECZENIA** |
| 1. **Kryteria kwalifikacji**

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.* 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**
		+ 1. histologicznie potwierdzone rozpoznanie:
				1. raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych - w przypadku *kabozantynibu*,
				2. raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym – w przypadku *niwolumabu*;
			2. nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego;
			3. stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100;
			4. ukończony 18. rok życia;
			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 przeciwskazanie 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.
	2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia**
		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;*
		2. ***niwolumabem***
			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 ciągu14 dni przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem (kortykosteroidy wziewne są dozwolone);
			5. brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.
1. **Określenie czasu leczenia w programie**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.1. **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.
2. **Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej**
	* + 1. z dniem 1 kwietnia 2018 r. do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej;
			2. kwalifikacja, o której mowa w pkt 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej;
			3. pacjenci, o których mowa w pkt 1, nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu;
			4. pacjenci, o których mowa w pkt 1, kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.

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. | 1. **Dawkowanie**

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. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia *kabozantynibem, niwolumabem***
	* + 1. rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego;
			2. morfologia krwi z rozmazem;
			3. oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;
			4. oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;
			5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
			6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
			7. oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
			8. oznaczenie stężenia TSH i fT4;
			9. oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;
			10. badanie ogólne moczu – dla *kabozantynibu*;
			11. oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;
			12. oznaczenie stężenia glukozy we krwi;
			13. inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;
			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.1. **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.1. **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.1. **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;
			4. w przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 pkt 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.
 |