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** |
| **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*, *sorafenibu*, *sunitynibu*,           2. raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub sarkomatyczną- w przypadku *niwolumabu* z *ipilimumabem,*           3. raka nerkowokomórkowego- w przypadku *temsyrolimusu*;        2. nowotwór w stadium zaawansowanym;        3. uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego;        4. zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (TK) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;        5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);        6. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;        7. niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii;        8. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;        9. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (dalej ChPL);        10. brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z ChPL.   2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**      1. ***pazopanibem, sorafenibem, sunitynibem***          1. brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki z wykorzystaniem inhibitorów kinaz - możliwe uprzednie leczenie cytokinami w przypadku *pazopanibu*. W przypadku *sorafenibu* udokumentowane niepowodzenie leczenia cytokinami;         2. stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;         3. korzystne lub pośrednie rokowanie wg skali International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).      2. ***kabozantynibem***         1. brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki z wykorzystaniem inhibitorów kinaz;         2. stan sprawności 70-100 wg skali Karnofsky'ego;         3. pośrednie lub niekorzystne rokowanie według skali IMDC.      3. ***temsyrolimusem***          1. brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki;         2. stan sprawności 60 lub wyższy wg skali Karnofsky’ego;         3. niekorzystne rokowanie według skali IMDC.      4. ***niwolumabem* w skojarzeniu z *ipilimumabem***         1. brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki;         2. stan sprawności 70-100 wg skali Karnofsky’ego;         3. pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC;         4. nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego;         5. nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby;         6. nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii *niwolumabem* lub *niwolumabem* z *ipilimumabem*;         7. nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby maskować działania niepożądane *niwolumabu* i *ipilimumabu*, jak np. przewlekła biegunka lub ostre zapalenie uchyłków;         8. brak przebytych poważnych zabiegów operacyjnych w okresie do 28 dni przed włączeniem leczenia;         9. niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg *prednizonu* na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone);         10. negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;         11. wiek powyżej 18 roku życia;         12. 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 w trakcie stosowania leku według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku *niwolumabu, ipilimumabu*- z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie przynajmniej 4 tygodni);        2. w przypadku oligoprogresji (oligoprogresja definiowana jako sytuacja kliniczna, w której nastąpiła progresja ograniczonej liczby miejsc nowotworu z przerzutami ≤5, włączając w to progresje w OUN - do oceny przez lekarza prowadzącego) istnieje możliwość kontynuowania leczenia po zastosowaniu skutecznego leczenia miejscowego, o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych;        3. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;        4. ciąża lub karmienie piersią;        5. kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu – w przypadku immunoterapii z zastosowaniem *ipilimumabu*;        6. wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;        7. utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności uniemożliwiające kontynuację leczenia;        8. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;        9. w przypadku nietolerancji leczenia inhibitorem kinaz tyrozynowych (*pazopanib/sunitynib/sorafenib*) możliwa jest w uzasadnionych przypadkach zmiana terapii na inny lek z tej samej grupy, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę;        10. klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku. 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. 3. 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. | Dawkowanie i modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia *kabozantynibem, niwolumabem*** w połączeniu z ***ipilimumabem, pazopanibem, sorafenibem, sunitynibem, temsyrolimusem***     * + 1. badanie histopatologiczne w celu potwierdzenie raka nerkowokomórkowego;        2. morfologia krwi z rozmazem;        3. oznaczenie stężenia hemoglobiny;        4. oznaczenia stężenia kreatyniny;        5. oznaczenie stężenia bilirubiny;        6. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        7. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        8. oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy *kabozantynibu*, *niwolumabu*);        9. oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH);        10. oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;        11. oznaczenie białka w moczu – dla *kabozantynibu*;        12. oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej – dla *niwolumabu*, *temsyrolimusu*;        13. oznaczenie poziomu cholesterolu oraz trójglicerydów- dla *temsyrolimusu*;        14. oznaczenie antygenu HBs (HbsAg) – dla *niwolumabu*;        15. oznaczenie przeciwciał anty HCV – dla *niwolumabu*;        16. oznaczenie stężenia glukozy – dla *ipilimumabu* oraz *temsyrolimusu*;        17. inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;        18. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;        19. badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;        20. badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;        21. 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 wcześniejszej resekcji przerzutów);        22. elektrokardiogram (EKG);        23. pomiar ciśnienia tętniczego;        24. 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 hemoglobiny;        3. oznaczenia stężenia kreatyniny;        4. oznaczenie stężenia bilirubiny;        5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        7. oznaczenie białka w moczu – dla *kabozantynibu*;        8. oznaczenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów – dla *temsyrolimusu;*        9. elektrokardiogram (EKG) dla *kabozantynibu*, *niwolumabu, niwolumabu i ipilimumabu.*   Badania wykonuje się:   * + - 1. co 6 tygodni - w przypadku leczenia *sunitynibem*;       2. co 4 tygodnie - w przypadku leczenia *sorafenibem, temsyrolimusem, kabozantynibem*;       3. co 3 tygodnie – w fazie leczenia skojarzonego *ipilimumabem z niwolumabem* oraz co 4 tygodnie – w fazie monoterapii *niwolumabem;*       4. w 5 i 9 tygodniu a następnie co cztery tygodnie w przypadku leczenia *pazopanibem*;       5. dodatkowo w 3 i 7 tygodniu w przypadku leczenia *pazopanibem* dla oznaczeń określonych w punktach 4, 5, 6.  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; w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia objawów klinicznych;       2. nadania wykonuje się co 6-12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta – w przypadku *niwolumabu* z *ipilimumabem*;       3. przed zakończeniem:          1. co drugiego kursu leczenia – w przypadku *sunitynibu*,          2. co trzeciego kursu leczenia – w przypadku pazopanibu;       4. w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.   Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.  Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST (klasyfikacja RECIST w wersji odpowiedniej dla rodzaju zastosowanego leczenia) lub CHOI.  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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;        3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez 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*, *ewerolimusu*, *kabozantynibu*,           2. raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub sarkomatyczną- w przypadku *niwolumabu*;        2. nowotwór w stadium zaawansowanym;        3. uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego;        4. zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;        5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);        6. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;        7. niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii;        8. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;        9. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami ChPL;        10. brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL.   2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**      1. ***aksytynibem***         1. udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów 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*;         3. stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky’ego;         4. nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.      2. ***ewerolimusem***         1. udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (kontynuacja terapii *ewerolimusem*) lub wielokinazowych inhibitorów i inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin;         2. brak wcześniejszego leczenia *ewerolimusem*;         3. stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;         4. wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych;         5. nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;         6. prawidłowe stężenie glukozy we krwi;         7. niestosowanie leków z grupy silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL.      3. ***kabozantynibem***         1. udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów 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. stan sprawności 70-100 wg skali Karnofsky'ego;         4. Nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;         5. czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie.      4. ***niwolumabem***         1. udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (*sunitynib, pazopanib, kabozantynib*);         2. brak wcześniejszego leczenia *niwolumabem*;         3. stan sprawności 70 – 100 wg skali Karnofsky'ego;         4. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego;         5. nieobecność chorób, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazanie do terapii *niwolumabem;*         6. 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);         7. nieobecność istotnych klinicznie objawów toksyczności związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową;         8. negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;         9. wiek powyżej 18 roku życia;         10. 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 w trakcie stosowania leku według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku *niwolumabu*, z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie przynajmniej 4 tygodni);        2. w przypadku oligoprogresji (oligoprogresja definiowana jako sytuacja kliniczna, w której nastąpiła progresja ograniczonej liczby miejsc nowotworu z przerzutami ≤5, włączając w to progresje w OUN - do oceny przez lekarza prowadzącego) istnieje możliwość kontynuowania leczenia po zastosowaniu skutecznego leczenia miejscowego, o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych;        3. ciąża i karmienie piersią;        4. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek lek lub substancję pomocniczą;        5. wystąpienie zagrażającej życiu lub nawrotowej toksyczności mimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych lub zalecaniami Towarzystw Onkologicznych;        6. utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności uniemożliwiające kontynuowanie leczenia;        7. wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia- w przypadku *ewerolimusu.* 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. 3. 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. | Dawkowanie i modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia *aksytynibem, ewerolimusem, kabozantynibem, niwolumabem***    * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. oznaczenie stężenia hemoglobiny;        3. oznaczenia stężenia kreatyniny;        4. oznaczenie stężenia bilirubiny;        5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        7. oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy *kabozantynibu*, *niwolumabu*);        8. oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH)- nie dotyczy *ewerolimusu*);        9. oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;        10. oznaczenie białka w moczu – dla *aksytynibu* i *kabozantynibu*;        11. oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej – dla *niwolumabu*;        12. oznaczenie antygenu HBs (HbsAg) – dla *niwolumabu*;        13. oznaczenie przeciwciał anty HCV – dla *niwolumabu*;        14. inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;        15. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;        16. badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;        17. badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;        18. 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 wcześniejszej resekcji przerzutów);        19. elektrokardiogram (EKG);        20. pomiar ciśnienia tętniczego;        21. inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.   1. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**    * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. oznaczenie stężenia hemoglobiny;        3. oznaczenia stężenia kreatyniny;        4. oznaczenie stężenia bilirubiny;        5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        7. oznaczenie białka w moczu – dla *aksytynibu*, *kabozantynibu*;        8. oznaczenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów – dla *ewerolimusu*;        9. elektrokardiogram (EKG) dla *kabozantynibu*, *niwolumabu.*   Badania wykonuje się co 4 tygodnie - w przypadku leczenia *aksytynibem, ewerolimusem, kabozantynibem, niwolumabem.*   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; w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia objawów klinicznych;       2. przed zakończeniem co trzeciego kursu leczenia – w przypadku *aksytynibu* i *ewerolimusu*;       3. w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.   Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.  Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST (klasyfikacja RECIST w wersji odpowiedniej dla rodzaju zastosowanego leczenia) lub CHOI.  Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 pkt 1, 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;        3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez 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 *ewerolimusu*, *kabozantynibu*,           2. raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub komponentą sarkomatyczną – w przypadku *niwolumabu*;        2. nowotwór w stadium zaawansowanym;        3. uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego;        4. zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;        5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);        6. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;        7. niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii;        8. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;        9. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;        10. brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL.   2. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia**      1. ***ewerolimusem***         1. udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem *kabozantynibu* lub *niwolumabu* z *ipilimumabem* w 1. linii leczenia oraz *niwolumabu/aksytynibu/kabozantynibu* w 2. linii leczenia;         2. brak wcześniejszego stosowania *ewerolimusu*;         3. stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;         4. wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych;         5. nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;         6. prawidłowe stężenie glukozy we krwi;         7. niestosowanie leków z grupy silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL.      2. ***kabozantynibem***          1. udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz *niwolumabem* w 2. linii leczenia;         2. brak wcześniejszego leczenia *kabozantynibem;*         3. stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;         4. nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;         5. czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie.      3. ***niwolumabem***         1. udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. i 2. linii leczenia;         2. brak wcześniejszego leczenia *niwolumabem*;         3. stan sprawności 80 – 100 wg skali Karnofsky’ego;         4. nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego;         5. nieobecność chorób, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwskazanie do terapii niwolumabem;         6. 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);         7. nieobecność istotnych klinicznie objawów toksyczności związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową;         8. negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;         9. wiek powyżej 18 roku życia;         10. 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 w trakcie stosowania leku (w przypadku niwolumabu z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie przynajmniej 4 tygodni);        2. w przypadku oligoprogresji (oligoprogresja definiowana jako sytuacja kliniczna, w której nastąpiła progresja ograniczonej liczby miejsc nowotworu z przerzutami ≤5, włączając w to progresje w OUN - do oceny przez lekarza prowadzącego) istnieje możliwość kontynuowania leczenia po zastosowaniu skutecznego leczenia miejscowego, o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych;        3. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;        4. wystąpienie zagrażającej życiu lub nawrotowej toksyczności mimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych lub zalecaniami Towarzystw Onkologicznych;        5. utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky’ego;        6. klinicznie istotne pogorszenie stanu ogólnej sprawności;        7. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;        8. wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia- w przypadku *ewerolimus*;        9. ciąża i karmienie piersią. 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. 3. 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. | Dawkowanie i modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków. | 1. **Badania przy kwalifikacji do leczenia *ewerolimusem, kabozantynibem, niwolumabem***     * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. oznaczenie stężenia hemoglobiny;        3. oznaczenia stężenia kreatyniny;        4. oznaczenie stężenia bilirubiny;        5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        7. oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy *kabozantynibu*);        8. oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej – dla *niwolumabu*;        9. oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) (nie dotyczy *ewerolimusu*);        10. oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;        11. oznaczenie białka w moczu – dla *kabozantynibu*;        12. oznaczenie antygenu HBs (HbsAg) - dla *niwolumabu*;        13. oznaczenie przeciwciał anty HCV- dla *niwolumabu*;        14. inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;        15. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;        16. badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;        17. badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;        18. 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 wcześniejszej resekcji przerzutów);        19. elektrokardiogram (EKG);        20. pomiar ciśnienia tętniczego;        21. inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.   Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.   1. **Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**    * + 1. morfologia krwi z rozmazem;        2. oznaczenie stężenia hemoglobiny;        3. oznaczenia stężenia kreatyniny;        4. oznaczenie stężenia bilirubiny;        5. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        6. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        7. oznaczenie białka w moczu – dla *kabozantynibu*;        8. oznaczenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów – dla *ewerolimusu*;        9. elektrokardiogram (EKG) - dla *kabozantynibu i niwolumabu.*   Badania wykonuje się co 4 tygodnie - w przypadku leczenia*, ewerolimusem, kabozantynibem, niwolumabem.*   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; w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia objawów klinicznych;       2. przed zakończeniem co trzeciego kursu leczenia – w przypadku *ewerolimusu*;       3. w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.   Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.  Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST (klasyfikacja RECIST w wersji odpowiedniej dla rodzaju zastosowanego leczenia) lub CHOI.  Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 pkt 1, 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;        3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez 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. |