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 przerzutów  lub  stan 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) klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy;        16. elektrokardiogram (EKG);        17. pomiar ciśnienia tętniczego;        18. inne badania obrazowe (w tym mózgu) 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 (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.   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*,           2. raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym - w przypadku *niwolumabu* z *ipilimumabem,*           3. raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego - w przypadku *kabozantynibu* z *niwolumabem;*        2. nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego;        3. brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki;        4. stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100;        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. ***kabozantynibem***         1. pośrednie lub niekorzystne rokowanie według skali IMDC.      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;         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.      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.  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. 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 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, kabozantynibem*** w połączeniu z ***niwolumabem, niwolumabem*** w połączeniu z ***ipilimumabem***     * + 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, kabozantynibu* z *niwolumabem*;        9. oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;        10. badanie ogólne moczu – dla *kabozantynibu, kabozantynibu* z *niwolumabem*;        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, 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.   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.   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.   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. |
| **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 *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. ***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.*      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.  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.   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 *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. |
| **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.   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. |