

**LECZENIE RAKA NERKI (ICD-10 C 64)**

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p><b>1. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib</b></p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym;</li> <li>2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);</li> <li>3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki;</li> <li>4) uprzednie wykonanie nefrektomii (radikalnej lub oszczędzającej);</li> <li>5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;</li> <li>6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</li> <li>7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</li> <li>8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</li> <li>9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);</li> <li>10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>11) nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry;</li> </ol>	<p><b>1. Sunitynib</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. Zalecana dawka sunitynibu wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 14-dniowa przerwa, co stanowi pełny 6-tygodniowy cykl leczenia.</li> <li>1.2. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się nasilenia wspomnianych objawów oraz w trakcie dalszego leczenia należy rozważyć redukcję dawki do 37,5 mg na dobę podawanej przez 4 kolejne tygodnie z następującą po tym okresie 14-dniową przerwą.</li> <li>1.3. Jeżeli ciężkie objawy niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przerywania podawania leku, to należy definitywnie zakończyć leczenie.</li> <li>1.4. Jeżeli pomimo redukcji dawki do 37,5 mg na dobę istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, to należy zmniejszyć dawkę leku do 25 mg na dobę podawanej przez 4 kolejne tygodnie z następującą po tym okresie 14-dniową przerwą.</li> <li>1.5. Ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.</li> </ol>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia sunitynibem, sorafenibem, pazopanibem, aksytynibem, ewerolimusem, kabozantynibem i niwolumabem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</li> <li>4) oznaczenie stężenia mocznika (nie dotyczy kabozantynibu);</li> <li>5) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy kabozantynibu i niwolumabu);</li> <li>10) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) (nie dotyczy ewerolimusu i temsyrolimusu);</li> </ol>

<p>12) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),</li> <li>– aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,</li> </ul> <p>b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– liczba płytek krwi większa lub równa <math>10^5/\text{mm}^3</math>,</li> <li>– bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li> <li>– poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl;</li> </ul> <p>13) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;</p> <p>14) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>1.3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>3) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;</li> <li>4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;</li> <li>5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia;</li> <li>6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.</li> </ol>	<p><b>2. Sorafenib</b></p> <p>2.1. Sorafenib jest stosowany w dobowej dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg) bez przerw.</p> <p>2.2. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się ich nasilenia oraz należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki sorafenibu do 400 mg dziennie (2 tabletki po 200 mg 1 raz dziennie).</p> <p>2.3. Jeżeli ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</p> <p>2.4. Jeżeli pomimo redukcji dawki do 400 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zredukować dawkę leku do 400 mg podawanych co drugi dzień.</p> <p>2.5. Ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.</p> <p><b>3. Pazopanib</b></p> <p>3.1. Zalecana dawka pazopanibu wynosi 800 mg doustnie raz na dobę.</p> <p>3.2. Modyfikacje dawki: w zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać, zmieniając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg</p> <p>3.3. Zaleca się, aby pacjenci z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby byli leczeni na początku dawką 800 mg</p>	<p>11) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</p> <p>12) oznaczenie białka w moczu – dla aksytynibu i kabozantynibu;</p> <p>13) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej – dla niwolumabu;</p> <p>14) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg) – dla niwolumabu;</p> <p>15) oznaczenie przeciwciał anty HCV – dla niwolumabu;</p> <p>16) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</p> <p>17) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>18) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej;</p> <p>19) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;</p> <p>20) badanie KT 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);</p> <p>21) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>19) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>22) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>
---	---	---

<p><b>2. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib</b></p> <p><b>2.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym potwierdzone badaniem histopatologicznym z materiału operacyjnego, biopsji guza nerki lub ogniska przerzutowego;</li> <li>2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);</li> <li>3) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowane przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa;</li> <li>4) uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej);</li> <li>5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;</li> <li>6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;</li> <li>7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</li> <li>8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</li> <li>9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);</li> <li>10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>11) nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry;</li> <li>12) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wyniki badań czynności wątroby:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),</li> </ul> </li> </ol> </li> </ol>	<p>pazopanibu raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecane jest stosowanie zmniejszonej dawki 200 mg pazopanibu. Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><b>4. Aktyzynib</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4.1. Zalecana początkowa dawka aktyzynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę.</li> <li>4.2. U pacjentów tolerujących początkową dawkę aktyzynibu 5 mg dwa razy na dobę, u których przez dwa kolejne tygodnie nie wystąpiły działania niepożądane &gt; stopnia 2. (tj. nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane zgodnie z kryteriami opisującymi działania niepożądane CTC/AE) można zwiększyć dawkę leku do 7 mg dwa razy na dobę z wyjątkiem pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi wynosi &gt; 150/90 mmHg lub którzy otrzymują leczenie obniżające ciśnienie krwi. Następnie, stosując te same kryteria, u pacjentów tolerujących aktyzynib w dawce 7 mg dwa razy na dobę, można zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 10 mg dwa razy na dobę.</li> <li>4.3. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się ich nasilenia oraz należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki aktyzynibu do 3 mg dwa razy na dobę, a następnie do 2 mg dwa razy na dobę.</li> <li>4.4. Jeżeli ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</li> </ol>	<p><b>2. Badania przy kwalifikacji do leczenia temsyrolimusem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenia raka nerkowokomórkowego;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie liczby płytek krwi;</li> <li>4) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</li> <li>5) oznaczenie stężenia kreatyniny;</li> <li>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej i alaninowej;</li> <li>8) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</li> <li>10) oznaczenie poziomu glukozy;</li> <li>11) oznaczenie poziomu fosfatazy alkalicznej;</li> <li>12) oznaczenie poziomu cholesterolu;</li> <li>13) oznaczenie poziomu trójglicerydów;</li> <li>14) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>15) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej;</li> <li>16) badanie RTG klatki piersiowej, gdy zmiany w klatce piersiowej są możliwe do oceny tą metodą;</li> <li>17) badanie KT 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).</li> </ol>
--	--	--

<p>– aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– liczba płytek krwi większa lub równa <math>10^5/\text{mm}^3</math>,</li> <li>– bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li> <li>– poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl;</li> </ul> <p>13) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;</p> <p>14) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>2.2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>2.3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sofefenib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>3) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;</li> <li>4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;</li> <li>5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia;</li> <li>6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.</li> </ol> <p><b>3. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib</b></p> <p><b>3.1. Kryteria kwalifikacji</b></p>	<p>4.5. Jeżeli pomimo redukcji dawki do 3 mg dwa razy na dobę, a następnie do 2 mg dwa razy na dobę istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zakończyć leczenie.</p> <p><b>5. Ewerolimus</b></p> <p>5.1. Ewerolimus jest stosowany w dobowej dawce 10 mg (1 raz dziennie 2 tabletki zawierające 5 mg albo 1 raz dziennie 1 tabletka zawierająca 10 mg) bez przerw.</p> <p>5.2. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się ich nasilenia oraz należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki ewerolimusu do 5 mg dziennie (1 tabletka po 5 mg 1 raz dziennie).</p> <p>5.3. Jeżeli ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przzerwania podawania leku, należy zakończyć leczenie.</p> <p>5.4. Jeżeli pomimo redukcji dawki do 5 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zakończyć leczenie.</p> <p><b>6. Temsyrolimus</b></p> <p>6.1. Temsyrolimus powinien być podawany dożylnie w dawce 25 mg we wlewie trwającym 30-60 minut w odstępach 7-dniowych.</p> <p>6.2. W ramach premedykacji 30 minut przed rozpoczęciem podania temsyrolimusu należy stosować dożylnie difenhydraminę w dawce 20–50 mg lub podobny lek o działaniu przeciwhistaminowym.</p>	<p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>3. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</li> <li>3) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>5) oznaczenie liczby płytek krwi – dla temsyrolimusu;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>8) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy kabozantynibu i niwolumabu);</li> <li>9) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;</li> <li>10) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) – dla aksytynibu, kabozantynibu i niwolumabu;</li> <li>11) oznaczenie białka w moczu – dla aksytynibu i kabozantynibu;</li> <li>12) oznaczenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów – dla temsyrolimusu;</li> <li>13) elektrokardiogram (EKG) – dla aksytynibu, temsyrolimusu i kabozantynibu.</li> </ol> <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) co 6 tygodni - w przypadku leczenia sunitynibem;</li> </ol>
--	---	---

<ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym;</li> <li>2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);</li> <li>3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki lub wcześniejsze leczenie z zastosowaniem cytokin (udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu-<math>\alpha</math> (IFN-<math>\alpha</math>) lub przeciwwskazania do dalszego stosowania IFN-<math>\alpha</math>);</li> <li>4) uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej);</li> <li>5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;</li> <li>6) możliwa obiektywna ocena w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</li> <li>7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i/lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</li> <li>8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</li> <li>9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);</li> <li>10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>11) nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry;</li> <li>12) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wyniki badań czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>– stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),</li> <li>– aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,</li> </ul> </li> <li>b) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> <li>– liczba płytek krwi większa lub równa <math>10^5/\text{mm}^3</math>,</li> </ul> </li> </ol> </li> </ol>	<p>6.3. Nie występuje konieczność modyfikowania dawki w zależności od płci lub wieku.</p> <p><b>7. Kabozantynib</b></p> <p>7.1. Dawkowanie kabozantynibu oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) - zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p><b>8. Niwolumab</b></p> <p>8.1. Dawkowanie, sposób podawania oraz modyfikacja leczenia - zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>8.2. Przerwę w podawaniu niwolumabu należy zastosować m.in. kiedy wystąpi następująca toksyczność pochodzenia immunologicznego (stopnie toksyczności zgodnie z NCI-CTCAE v4):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zapalenie płuc stopnia 2.;</li> <li>2) biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2. lub 3.;</li> <li>3) zapalenie wątroby – zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub zapalenie nerek, lub zaburzenia czynności nerek – zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.: wzrost stężenia kreatyniny więcej niż 1,5-krotnie, ale nie więcej niż 6-krotnie w stosunku do górnej granicy normy;</li> <li>4) endokrynopatie pochodzenia immunologicznego: objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność przysadki stopnia 2. lub 3. , niewydolność kory nadnerczy stopnia 2., cukrzyca stopnia 3.;</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2) co 4 tygodnie - w przypadku leczenia sorafenibem, aksytynibem, ewerolimusem, temsyrolimusem, kabozantynibem i niwolumabem;</li> <li>3) w 5 i 9 tygodniu a następnie co cztery tygodnie w przypadku leczenia pazopanibem;</li> <li>4) dodatkowo w 3 i 7 tygodniu w przypadku leczenia pazopanibem dla oznaczeń określonych w punktach 4, 6, 7.</li> </ol> <p><b>4. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;</li> <li>2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;</li> <li>3) elektrokardiogram (EKG) - w przypadku sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu, ewerolimusu i sunitynibu;</li> <li>4) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>2) przed zakończeniem: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) co drugiego kursu leczenia – w przypadku sunitynibu,</li> <li>b) co trzeciego kursu leczenia – w przypadku sorafenibu, pazopanibu, aksytynibu i ewerolimusu;</li> </ol> </li> </ol>
---	---	---

<p>– bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa 1500/mm<sup>3</sup>,</p> <p>– poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl;</p> <p>13) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;</p> <p>14) nieobecność chorób układu sercowo-naczyniowego, które nie mogą być opanowane przy użyciu dostępnych metod leczenia.</p> <p>Kryteria włączenia muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>3.2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>3.3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na pazopanib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>3) nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;</li> <li>4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky’ego;</li> <li>5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia oraz wystąpienia objawów toksyczności ze strony wątroby <math>\geq 3</math> stopnia;</li> <li>6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.</li> </ol> <p><b>4. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej aksytynib</b></p> <p><b>4.1. Kryteria kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 50% utkania) komponentem jasnokomórkowym;</li> <li>2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);</li> </ol>	<p>5) wysypka stopnia 3.</p> <p>Podawanie niwolumabu można wznowić po uzyskaniu poprawy i zredukowaniu dobowej dawki kortykosteroidów do dawki <math>\leq 10</math> mg prednizonu lub równoważnej dawki innego leku steroidowego, o ile ich podawanie było konieczne.</p> <p>8.3. Przerwa w leczeniu niwolumabem nie może przekraczać 3 miesięcy.</p>	<p>3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST lub CHOI.</p> <p><b>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 9 pkt 1, powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</b></p> <p><b>5. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</li> <li>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.</li> </ol> <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p> <p>W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 9 pkt 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>
--	---	---

<p>3) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib - w I linii leczenia) stosowanych jako leczenie poprzedzające lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia cytokiną;</p> <p>4) uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej);</p> <p>5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;</p> <p>6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</p> <p>7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);</p> <p>10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>11) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;</p> <p>12) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górną granicę normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),</li><li>- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górną granicę normy,</li></ul> <p>b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górną granicę normy,</p> <p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- liczba płytek krwi większa lub równa <math>10^5/\text{mm}^3</math>,</li><li>- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li><li>- poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl;13);</li></ul> <p>13) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		
--	--	--

**4.2.** Do programu, w okresie nieprzekraczającym 6 miesięcy od daty wejścia w życie pierwszej decyzji o objęciu refundacją leku zawierającego substancję czynną aksytynib, kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni tą substancją czynną w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem badań klinicznych) w celu zapewnienia kontynuacji terapii.

#### **4.3. Określenie czasu leczenia w programie**

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

#### **4.4. Kryteria wyłączenia z programu:**

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na aksytynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;
- 4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;
- 5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia;
- 6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

### **5. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej ewerolimus**

#### **5.1. Kryteria kwalifikacji**

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym;
- 2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);
- 3) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, sorafenib, pazopanib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii;
- 4) uprzednie wykonanie nefrektomii (radykałnej lub oszczędzającej);



- |  |  |  |
|--|--|--|
| <p>5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;</p> <p>6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;</p> <p>7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów);</p> <p>8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);</p> <p>10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>11) nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry;</p> <p>12) wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych;</p> <p>13) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;</p> <p>14) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),</li><li>– aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,</li></ul> <p>b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– liczba płytek krwi większa lub równa <math>10^5/\text{mm}^3</math>,</li><li>– bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li><li>– poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl;</li></ul> <p>15) prawidłowe stężenie glukozy we krwi;</p> <p>16) niestosowanie leków z grupy silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (w szczególności ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, werapamil, flukonazol, diltiazem, cyklosporyna).</p> |  |  |
|--|--|--|

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

### **5.2. Określenie czasu leczenia w programie**

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

### **5.3. Kryteria wyłączenia z programu**

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na ewerolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;
- 4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;
- 5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia;
- 6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

## **6. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej temsyrolimus**

### **6.1. Kryteria kwalifikacji**

1. Do programu mogą być zakwalifikowani pacjenci spełniający następujące kryteria:

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego;
- 2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);
- 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki;
- 4) stan sprawności 60 lub wyższy wg skali Karnofsky'ego;
- 5) niekorzystne rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);
- 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 7) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z

<p>zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</p> <p>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nie wyższy niż 3-krotność górnej granicy określającej normę (w przypadku przerzutów do wątroby nie wyższy niż 5-krotność),</li><li>– stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),</li></ul> <p>b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>c) wyniki badań morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– liczba płytek krwi większa lub równa 100 000/mm<sup>3</sup>,</li><li>– bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa 1500/mm<sup>3</sup>,</li><li>– poziom hemoglobiny większy lub równy 8 mg/dl;</li></ul> <p>9) poziom cholesterolu, badanego na czczo, nie wyższy niż 350 mg/dl (9,1 mmol na litr);</p> <p>10) poziom trójglicerydów badanych na czczo nie wyższy niż 400 mg/dl (4,5 mmol na litr);</p> <p>11) potwierdzona obecność przynajmniej 3 z 6 poniżej wymienionych czynników ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– aktywność dehydrogenazy mleczanowej przekraczająca ponad 1,5-krotnie górną granicę normy,</li><li>– stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy,- stężenie skorygowane wapnia w surowicy &gt; 10 mg/dl (2,5 mmol/l),</li><li>– krótszy niż 12 miesięcy czas od ustalenia rozpoznania do chwili włączenia do leczenia,</li><li>– stopień sprawności według skali Karnofsky’go poniżej 80 (60 lub 70),</li><li>– potwierdzenie obecności przerzutów w więcej niż jednym narządzie;</li></ul> <p>12) nieobecne przerzuty w OUN lub sytuacje po leczeniu chirurgicznym lub/i radioterapii (chorzy po wcześniejszym leczeniu z powodu przerzutów w OUN</p>		
---	--	--

mogą być kwalifikowani do programu jedynie w przypadku stabilnego stanu neurologicznego i braku konieczności stosowania kortykosteroidów).

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

2. Do programu kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni temsyrolimusem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem badań klinicznych) w celu zapewnienia kontynuacji terapii.

### **6.2. Określenie czasu leczenia w programie**

Chorzy na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy wysokiego ryzyka powinni kontynuować leczenie temsyrolimusem do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych, które uniemożliwiają dalsze stosowanie leku.

### **6.3. Kryteria wyłączenia z programu**

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na temsyrolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;
- 4) utrzymujący się stan sprawności 60 lub niższy według skali Karnofsky'ego;
- 5) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

## **7. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej kabozantynib**

### **7.1. Kryteria kwalifikacji**

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 50% utkania) komponentem jasnokomórkowym;
- 3) nowotwór w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe), który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego;
- 4) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) stosowanej jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną;

<p>5) uprzednie wykonanie nefrektomii (radykałnej lub oszczędzającej);</p> <p>6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu badań obrazowych i według RECIST;</p> <p>7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);</p> <p>10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>11) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;</p> <p>12) zadowalająca wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1.5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),</li><li>– aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginianowej) w surowicy nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy,</li></ul> <p>b) klirens kreatyniny <math>\geq 30</math> ml/min.,</p> <p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– liczba płytek krwi większa lub równa <math>105/\text{mm}^3</math>,</li><li>– bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li><li>– poziom hemoglobiny większy lub równy <math>9,5</math> g/dl;</li></ul> <p>13) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;</p> <p>14) niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni kabozantynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod</p>		
--	--	--

warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

### **7.2. Określenie czasu leczenia w programie**

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

### **7.3. Kryteria wyłączenia z programu**

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na kabozantynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;
- 4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;
- 5) konieczność stosowania leków z grupy silnych inhibitorów CYP3A4;
- 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;
- 7) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

## **8. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej niwolumab**

### **8.1. Kryteria kwalifikacji**

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym;
- 2) nowotwór w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe), który nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego;
- 3) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia antyangiogennego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) stosowanego jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną;
- 4) uprzednie wykonanie nefrektomii (radykałnej lub oszczędzającej);
- 5) zmiany możliwe do oceny według systemu odpowiedzi RECIST 1.1;
- 6) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <p>7) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem bielactwa, cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego,</p> <p>10) niestosowanie systemowe leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem (sterydy wziewne są dozwolone);</p> <p>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;</p> <p>12) negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;</p> <p>13) nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby;</p> <p>14) nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii niwolumabem;</p> <p>15) nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby maskować działania niepożądane niwolumabu, jak np. przewlekłe biegunki, ostre zapalenie uchyłków, przewlekłe zapalenie uchyłków w wywiadzie;</p> <p>16) nieobecność istotnych klinicznie objawów toksyczności związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową;</p> <p>17) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5- krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),</li><li>– aktywność aminotransferaz: alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) w surowicy, nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy,</li></ul> <p>b) wartość klirensu kreatyniny <math>\geq 30</math> ml/min,</p> <p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– liczba płytek krwi <math>\geq 105</math>/mm<sup>3</sup>,</li></ul> |  |  |
|---|--|--|

- liczba leukocytów  $\geq 2000/\text{mm}^3$ ,
- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 1500/\text{mm}^3$ ,
- stężenie hemoglobiny  $\geq 9,5 \text{ g/dl}$ ;

- 18) nieobecność nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;
- 19) nieobecność stanów, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazanie do terapii niwolumabem;
- 20) wiek powyżej 18 roku życia.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

### **8.2. Określenie czasu leczenia w programie**

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

### **8.3. Kryteria wyłączenia z programu**

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku wg kryteriów RECIST 1.1;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na niwolumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) ciąża i karmienie piersią;
- 4) wystąpienie toksyczności na tle immunologicznym zależnej od leczenia, m.in. (stopnie toksyczności zgodnie z NCI-CTCAE v4):
  - a) zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.,
  - b) biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.,
  - c) zapalenie wątroby: zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. (wzrost stężenia AspAT lub AlAT więcej niż 5 x w stosunku do górnej granicy normy lub wzrost stężenia całkowitej bilirubiny więcej niż 3 x w stosunku do górnej granicy normy),
  - d) zapalenie nerek lub zaburzenia czynności nerek - wzrost stężenia kreatyniny stopnia 4.: więcej niż 6 x w stosunku do górnej granicy normy,
  - e) endokrynopatie pochodzenia immunologicznego: niedoczynność tarczycy stopnia 4., nadczynność tarczycy stopnia 4., niedoczynność przysadki stopnia 4., niewydolność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzyca stopnia 4.,



- f) wysypka stopnia 4.,
- g) działania niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia lub w przypadku braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidów do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku;
- 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;
- 6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.

**9. 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.