



**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
kompleksowych zmian treści programu lekowego:
B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”
oraz załączników do katalogu chemioterapii
dla substancji czynnych:
aksytynib, ewerolimus, pazopanib, sunitynib, sorafenib**

Opracowanie analityczne nr: OTOW.4121.1.2026

Data ukończenia: 27 maja 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o., Ipsen Poland Sp. z o.o., Accord Healthcare Polska, Pfizer Polska Sp. z o.o., STADA Poland Sp. z o.o., Viatris Healthcare Sp. z o.o., Zentiva Polska Sp. z o.o., Sandoz Polska Sp. z o.o., GL Pharma Poland Sp. z o.o., Vipfarm S.A., EGIS Polska Sp. z o.o., Bluefish Pharma Sp. z o.o., Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o.o., MSN Laboratories Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o., Ipsen Poland Sp. z o.o., Accord Healthcare Polska, Pfizer Polska Sp. z o.o., STADA Poland Sp. z o.o., Viatris Healthcare Sp. z o.o., Zentiva Polska Sp. z o.o., Sandoz Polska Sp. z o.o., GL Pharma Poland Sp. z o.o., Vipfarm S.A., EGIS Polska Sp. z o.o., Bluefish Pharma Sp. z o.o., Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o.o., MSN Laboratories Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o., Ipsen Poland Sp. z o.o., Accord Healthcare Polska, Pfizer Polska Sp. z o.o., STADA Poland Sp. z o.o., Viatris Healthcare Sp. z o.o., Zentiva Polska Sp. z o.o., Sandoz Polska Sp. z o.o., GL Pharma Poland Sp. z o.o., Vipfarm S.A., EGIS Polska Sp. z o.o., Bluefish Pharma Sp. z o.o., Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o.o., MSN Laboratories Sp. z o.o.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKS	aktytynib
ASCO	ang. American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
ccRCC	jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. <i>clear cell renal cell carcinoma</i>)
CeZ	Centrum e-Zdrowia
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CZN	cena zbytu netto
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DOT	czas trwania leczenia (ang. <i>duration of treatment</i>)
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i>
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Agencja Leków i Żywności (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HIV	ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLRCC	dziedziczne mięśniaki gładkokomórkowe i rak nerkowokomórkowy (ang. <i>hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer</i>)
ICI	inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i>)
IMDC	ang. <i>International Metastatic RCC Database Consortium</i>
IPI	ipilimumab
KAB	kabozantynib
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2025 r. poz. 750 z późn. zm.)
LEN	lenwatynib
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ND	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIW	niwolumab
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)

ORR	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PEM	pembrolizumab
PGRN	Polska Grupa Raka Nerki
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
pRCC	brodawkowaty rak nerki (ang. <i>papillary renal cell carcinoma</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SITC	ang. <i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TKIs	inhibitory kinaz tyrozynowych (ang. <i>tyrosine kinase inhibitors</i>)
TKI-VEGFR / TKI-VEGF	inhibitor kinazy tyrozynowej działający na naczyniowy śródbłonkowyczynnik wzrostu (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor, vascular endothelial growth factor receptor</i>)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
Kluczowe informacje i wnioski	6
1. Podstawowe informacje o zleceniu	12
2. Przedmiot i historia zlecenia	13
2.1. Korespondencja w sprawie	13
2.2. Opis zmian w programie lekowym B.10 i katalogu chemioterapii	13
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Problem zdrowotny	15
3.2. Liczebność populacji	16
3.3. Refundowane technologie medyczne	19
3.4. Przegląd wytycznych klinicznych	20
3.5. Opinie ekspertów klinicznych	31
4. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	38
4.1. Opis metodyki	38
4.2. Opis badań wtórnych włączonych do przeglądu	39
4.3. Opis badań pierwotnych włączonych do przeglądu	43
4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48
4.5. Ograniczenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa	48
5. Ocena zmian w programie lekowym	49
6. Ocena zmian w katalogu chemioterapii	63
7. Wpływ na budżet płatnika	67
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	67
7.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	68
7.2.1. Założenia	68
7.2.2. Dane wejściowe	69
7.2.3. Wyniki	71
7.3. Ograniczenia analizy	75
8. Piśmiennictwo	77
9. Załączniki	79
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	79
9.2. Projekt proponowanego programu lekowego B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)	81
9.3. Projekt załączników do katalogu chemioterapii	105

Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.) pismem znak PLR2.4503.5.2.2025.KK z dnia 09.03.2026 r. (data wpływu do AOTMiT 11.03.2026 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących kompleksowych zmian treści programu lekowego B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64) – załącznik B.10. oraz załączników do katalogu chemioterapii dla substancji czynnych: aksytynib, ewerolimus, pazopanib, sunitynib, sorafenib.

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, a także proponowane zmiany zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, badaniami klinicznymi i treścią ChPL. Przedstawiono również informacje dotyczące liczebności analizowanej populacji i wpływu analizowanych zmian na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy, rak nerki (RCC) (ICD-10: C64) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych wyściełających kanaliki nerkowe bliższe. Najczęściej występujący podtyp raka nerkowokomórkowego stanowi rak jasnokomórkowy (ccRCC) – ok. 80% wszystkich nowotworów złośliwych nerki u dorosłych. Drugim pod względem częstości występowania jest rak brodawkowaty nerki – ok. 10% przypadków. Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% nowotworów złośliwych wśród kobiet. Niemal dwukrotnie częściej nowotwór ten występuje u mężczyzn niż u kobiet. Zachorowania odnotowuje się najczęściej między 60. a 70. rokiem życia. 80% przypadków stanowią klasyczne raki nerkowokomórkowe wywodzące się z kory nerki. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2023 roku liczba zachorowań na nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) w grupie wiekowej 20–85+ lat wyniosła 5 884, a liczba zgonów 2 295. 5-letnie współczynniki przeżycia w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu wynoszą ok. 81%, 73%, 53% i 8% odpowiednio dla choroby I, II, III i IV stopnia. Istotnym czynnikiem rokowniczym w RCC IV stopnia zaawansowania jest zakwalifikowanie choroby do jednej z trzech grup prognostycznych, na podstawie skali IMDC: korzystnej, pośredniej lub niekorzystnej. W przypadku rokowania korzystnego mediana OS wynosi ok. 35,3–43,2 miesiąca, rokowania pośredniego 16,6–22,5 miesiąca, a niekorzystnego 5,4–7,8 miesiąca.

Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki z wyj. miedniczki nerkowej (ICD-10: C64) u osób dorosłych, refundacji podlegają: w ramach programu lekowego – pembrolizumab, kabozantynib, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem, niwolumab i w ramach chemioterapii: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyne, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, topotekan, winkrystyna, winorelbina, sunitynib, sorafenib, ewerolimus, aksytynib, temsyrolimus i pazopanib.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Zgodnie z informacjami zawartymi w uwzględnionych wytycznych klinicznych, w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, zaleca się stosowanie terapii skojarzonej opartej na ICI i TKI-VEGF (np. pembrolizumab + aksytynib, niwolumab + kabozantynib oraz pembrolizumab + lenwatinib) lub terapii skojarzonej na ICI + ICI (niwolumab + ipilimumab).

W drugiej i kolejnych liniach leczenia natomiast wskazuje się głównie na zastosowanie kabozantynibu lub niwolumabu w monoterapii (w zależności od zastosowanego leczenia pierwszego rzutu).

Ponadto wytyczne EAU 2026 r. zwracają uwagę na możliwość leczenia przerywanego jednym lekiem z grupy VEGF-TKI, w przypadku częściowej odpowiedzi lub choroby stabilnej utrzymującej przez co najmniej 6 miesięcy (Siła zalecenia: słabe). Rekomendacje ESMO 2024 również wskazują na fakt, iż przerwy w terapii VEGFR-TKI mogą nie wpływać na skuteczność leczenia (Jakość dowodów: I, C).

W polskich (PTOK 2022) oraz zagranicznych (ESMO 2024, EAU 2026, SITC 2026) dokumentach zawarto informację, iż nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii z grupy ICI, po wcześniejszym jej

zastosowaniu, w ramach leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (Siła zalecenia/Jakość dowodów: PTOK – nie wskazano; ESMO – I, D; EAU – słabe; SITC – nie wskazano).

Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych, w tym Konsultanta Krajowego i Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej. Otrzymano 2 opinie eksperckie od: dr hab. n. med. Jakuba Kucharza, prof. NIO-PIB oraz dr n. med. Wiesława Bała, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej.

W opinii prof. Jakuba Kucharza, wg proponowanych zmian w programie lekowym B.10. i w katalogu chemioterapii, do możliwości wstrzymania leczenia kwalifikować się będzie 5–15% pacjentów leczonych TKI oraz 20–25% pacjentów leczonych ICI. W zakresie wpływu proponowanych zmian na czas leczenia, ekspert wskazał, iż „*zmiana pozwoli na skrócenie czasu ekspozycji na leczenie u części chorych. Dotyczy to przede wszystkim chorych otrzymujących ICI, którzy uzyskali głęboką i trwałą odpowiedź na leczenie. Nie należy spodziewać się wydłużenia leczenia – wznowienie będzie dotyczyło wyłącznie chorych z progresją. W mojej ocenie czas aktywnego leczenia w populacji kwalifikującej się do przerwy może ulec redukcji o ok. 25–40% dla ICI oraz ok. 10–15% dla monoterapii TKI*”. Ponadto w opinii prof. Kucharza „*zmiany powinny zmniejszyć koszty płatnika z uwagi na znaczną redukcję kosztów związanych z lekami oraz pewną redukcję kosztów leczenia potencjalnych powikłań. Szacuję, że w przypadku chorych otrzymujących ICI może być to ok. 20–30%, w przypadku TKI ok. 15%*”.

Dr Wiesław Bał wskazał natomiast, iż wg proponowanych zmian w programie lekowym B.10. i w katalogu chemioterapii, do możliwości wstrzymania leczenia kwalifikować się będzie 30% pacjentów leczonych TKI oraz 15% pacjentów leczonych ICI. W zakresie wpływu proponowanych zmian na czas leczenia, ekspert ocenił, iż „*przerwy (związane z regresją choroby) w leczeniu TKI nie są powszechną praktyką z uwagi na zależność efektu leczenia od stałego podawania leku (nawet w zredukowanych dawkach). Dla tej grupy pacjentów czas leczenia danym lekiem ulegnie wydłużeniu ale – wg mnie – nieznacznie. Przerwy w leczeniu inhibitorami punktów kontrolnych są stosowane znacznie częściej. W tej grupie czas leczenia danym lekiem ulegnie znaczącemu wydłużeniu*”. W opinii Konsultanta Wojewódzkiego proponowane zmiany w programie lekowym B.10 oraz w katalogu chemioterapii wpłyną na obniżenie kosztów leczenia ICI o ok. 10–15%, a także nie zmienią kosztów leczenia TKI.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa ponownego zastosowania substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego oraz chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka nerki, do niniejszego raportu włączono 3 badania wtórne: 2 retrospektywne badania kohortowe typu *real-world* (Cigliola 2026, Bimbatti 2026) oraz 1 badanie ambispektywne typu *real-world* (Vauchier 2022) oraz 3 badania pierwotne: 1 retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne (Koo 2015) oraz 2 badania II fazy (Ornstein 2017 oraz McKay 2020).

Badanie typu *real-world* Cigliola 2026 obejmowało pacjentów z przerzutowym jasnokomórkowym rakiem nerki (mccRCC). Uzyskane wyniki wskazują, że ponowne zastosowanie ICI wiązało się z medianą OS ogółem wynoszącą: 33,2 mies. oraz medianą PFS ogółem wynoszącą: 8,54 mies. Skuteczność pozostawała na porównywalnym poziomie pomiędzy sekwencjami ponownego zastosowania immunoterapii oraz schematami leczenia pierwszej linii. Istotnie statystycznie różnice uzyskano w zakresie mediany OS wg czasu od zastosowania wcześniejszej terapii ICI ≥ 6 miesięcy w porównaniu do < 6 miesięcy (34,9 vs 19,4 miesiąca; $p=0,014$). Do ograniczeń badania należy zaliczyć jego retrospektywny charakter oraz brak randomizacji, co wiąże się z ryzykiem błędu selekcji i wpływu czynników zakłócających.

W badaniu Bimbatti 2022 włączano pacjentów z histologicznie potwierdzonym rakiem nerki (RCC), którzy byli leczeni wcześniej niwolumabem. U pacjentów z RCC, którzy przerwali leczenie niwolumabem z przyczyn innych niż progresja, mediana czasu trwania terapii wynosiła 21,7 mies., a w trakcie leczenia większość pacjentów uzyskała częściową odpowiedź (PR) (12/14 pacjentów). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 24,2 mies. od zakończenia terapii, połowa pacjentów ($n=7$) pozostawała bez progresji choroby, a mediana PFS od momentu przerywania leczenia wyniosła 19,8 mies. U 3 pacjentów ponowne zastosowanie niwolumabu po progresji pozwoliło na uzyskanie stabilizacji choroby. Do głównych ograniczeń badania należy zaliczyć jej retrospektywny charakter i związane z nim ryzyko błędu selekcji, wynikające z włączenia pacjentów w dobrym stanie klinicznym o korzystnym rokowaniu.

Badanie RENIVO (Vauchier 2022) o charakterze ambispektywnym typu *real-world* obejmowało pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowym (mRCC) poddanych ponownemu leczeniu ICI po wcześniejszej immunoterapii. W badaniu wykazano, że ponowne zastosowanie niwolumabu ± ipilimumabu u pacjentów z mRCC wiązało się z ograniczoną skutecznością kliniczną. Odsetek z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR) wyniósł 16%, a odsetek kontroli choroby (DCR) 47%. Mediana PFS wyniosła 3,5 mies., z kolei mediana OS 24 mies. Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym ogółem oraz 3. stopnia wynosił 4%. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Do głównych ograniczeń badania należą: brak scentralizowanej, niezależnej oceny odpowiedzi i bezpieczeństwa, niekompletność danych, niewielka liczebność próby, krótki okres obserwacji oraz heterogeniczność wcześniejszej terapii ICI.

W retrospektywnym badaniu Koo 2015 wykazano, że u pacjentów z mRCC, u których przerwano leczenie VEGFR-TKI pomimo kontroli choroby, mediana PFS wynosiła 20,2 mies., a progresję choroby odnotowano u 50% (n=16) pacjentów. Mediana czasu do kolejnej terapii wynosiła 26,2 mies. W podgrupie pacjentów ponownie leczonych VEGFR-TKI 18% (n=2) pacjentów uzyskało częściową odpowiedź, a 82% (n=9) pacjentów uzyskało stabilizację choroby. Do ograniczeń należy m.in. retrospektywny charakter analizy, niewielka liczebność próby oraz brak oceny jakości życia.

Badanie Ornstein 2017 obejmowało wcześniej nieleczonych pacjentów z mRCC. Mediana PFS wyniosła 22,4 mies. w populacji ogólnej oraz 37,6 mies. u pacjentów, którzy zastosowali leczenie przerywane. Mediana OS dla populacji ogólnej wyniosła 34,8 mies. W pierwszych 4 cyklach leczenia częściowa odpowiedź została odnotowana u 46% pacjentów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych ogółem należały: zmęczenie, zapalenie błony śluzowej, małopłytkowość. Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3. stopnia należały: nadciśnienie, neutropenia oraz zmęczenie. Do ograniczeń należą: jednoośrodkowy charakter badania, niewielka liczebność próby oraz brak niezależnej oceny badań obrazowych. Dodatkowo nie oceniano jakości życia ani nasilenia działań niepożądanych w trakcie przerw w leczeniu.

Badanie McKay 2020 było adaptacyjnym badaniem II fazy, które obejmowało pacjentów z zaawansowanym RCC. W ramieniu A, obejmującym pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie oceniano możliwość odstawienia niwolumabu. W tej grupie 42% (n=5) pacjentów pozostawało bez leczenia po 1 roku od przerwania terapii, z kolei u 33% (n=4) pacjentów konieczne było wznowienie terapii w ciągu pierwszych 6 miesięcy od odstawienia (głównie z powodu progresji). Mediana OS ogółem nie została osiągnięta, natomiast 18-miesięczny odsetek OS wyniósł 79%. W ramieniu A odnotowano 1 zgon. Głównym ograniczeniem jest niewielka liczebność próby, w szczególności w ramieniu A, co uniemożliwia ocenę wartości strategii odstawienia leczenia.

Z uwagi na jakość odnalezionych dowodów naukowych, a także ograniczenia ich wyników, nie można jednoznacznie wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie ponownego leczenia zaawansowanego raka nerki z wykorzystaniem: kabozantynibu, niwolumabu (w tym w skojarzeniu z kabozantynibem i ipilimumabem), sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu, ewerolimusu, aksytynibu, po jego uprzednim wstrzymaniu w wyniku uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Ocena zmian w programie lekowym B.10

1. Modyfikacja zapisu dotyczącego dawkowania leków w programie w I, II oraz III linii leczenia, o zmniejszaniu ich dawek oraz ewentualnym czasowym wstrzymaniu leczenia, poprzez dodanie informacji „powodowane nietolerowanymi i niemożliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi”.

Zapis ten jest zgodny z Charakterystykami Produktów Leczniczych Opdivo (niwolumab), Cabometyx (kabozantynib) oraz Yervoy (ipilimumab) w zakresie wstrzymania leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych. Jednakże zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Yervoy oraz ChPL Opdivo (niwolumab) nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego. Jedynie w ChPL Cabometyx wskazano na możliwość zmniejszenia dawki kabozantynibu stosowanego w monoterapii w razie podejrzanego działania niepożądanego. W badaniach i wytycznych klinicznych nie odnaleziono informacji dotyczących ocenianego zapisu. W opinii ekspertów zmiana ta jest zasadna bez dodatkowych uwag.

2. Zmiany w zapisie szczegółowych kryteriów kwalifikacji do leczenia:

- niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia, w brzmieniu: „lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej (kryterium 12-miesięcznego czasu do nawrotu nie dotyczy pacjentów z utkaniem sarkomatoidalnym / rhabdoidnym)”.

- kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem w I linii leczenia, w brzmieniu: „lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej”;
- niwolumabem w II oraz III linii leczenia, w brzmieniu: lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej”.

Zmiany umożliwiające ponowne zastosowanie ICI w przypadku stwierdzenia nawrotu choroby po uprzedniej immunoterapii uzupełniającej. W ChPL Opdivo (niwolumab), Cabometyx (kabozantynib) oraz Yervoy (ipilimumab) nie odnaleziono odniesienia do proponowanego zapisu. Według wytycznych klinicznych (EAU 2026) nie należy stosować immunoterapii z wykorzystaniem ICI po leczeniu uzupełniającym pembrolizumbem. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że zalecenia te odnoszą się do nawrotu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii uzupełniającej. Proponowana zmiana wydłuża natomiast ten okres do ponad 12 miesięcy (w wyjątku raka sarkomatoidalnego/rhabdoidnego). W badaniach nie odnaleziono odniesienia to ww. zapisu. Jedynie w publikacji Grunwald 2025, opisanej w ramach dodatkowych informacji o skuteczności i bezpieczeństwie, zawarto konsensus ekspercki o zasadności stosowania standardowego leczenia pierwszej linii po ponad 12 miesiącach od leczenia adjuwantowego. Uwagi ekspertów miały charakter doprecyzowujący.

3. Usunięto zapis zawarty w ogólnych kryteriach kwalifikacji w leczeniu I linii, o następującym brzmieniu: „brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki”.

Zapis ujednolicający, wynikający ze zmiany szczegółowych kryteriów kwalifikacji do leczenia, która została opisana powyżej.

4. Dodano zapis określający czas leczenia inhibitorem punktów kontrolnych / inhibitorem kinaz tyrozynowych w programie lekowym w I, II oraz III linii leczenia. Zapis dotyczy możliwości wstrzymania leczenia wśród pacjentów, u których potwierdzona została całkowita lub bardzo dobra częściowa odpowiedź, a następnie jego wznowienia po stwierdzeniu nawrotu lub progresji choroby. Dodatkowo doprecyzowano, iż leczenie inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii powinno trwać minimum 6 miesięcy, a leczenie inhibitorem punktów kontrolnych minimum 2 lata oraz stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

Zapis umożliwiający zastosowanie przerwy w leczeniu, a także jego wznowienia w przypadku nawrotu lub progresji choroby. W ChPL Yervoy (ipilimumab) nie odnaleziono informacji odnoszących się do zasadności proponowanej zmiany. W ChPL Cabometyx (kabozantynib) oraz Opdivo (niwolumab) określono, iż czas leczenia powinien trwać **do 24 miesięcy** w przypadku braku progresji choroby. Zapis w proponowanym programie lekowym określa, że leczenie schematem niwolumab + ipilimumab/kabozantynib powinno trwać **minimum 24 miesiące**. W związku z tym, propozycja zmiany w programie lekowym jest niezgodna z zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych dotyczących czasu leczenia. Zalecenie SITC również wskazuje na 2-letni okres leczenia ICI, jednakże dopuszcza jego kontynuację indywidualnie według potrzeb pacjenta. Ponadto w polskich oraz zagranicznych wytycznych nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii z grupy ICI po jej wcześniejszym stosowaniu. W wytycznych EAU oraz ESMO wskazuje się na możliwość stosowania przerw w leczeniu jednym lekiem TKI, w przypadku pacjentów z chorobą stabilną lub częściową odpowiedzią, utrzymującą się przez minimum 6 miesięcy, a przerwy te mogą nie mieć wpływu na skuteczność terapii. Odnalezione badania nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie w zakresie efektywności klinicznej ponownego leczenia zaawansowanego raka nerki z wykorzystaniem ICI i TKI, po jego uprzednim wstrzymaniu w wyniku uzyskania odpowiedzi na leczenie. W opinii prof. Kucharza przedmiotowa zmiana jest zasadna, jednakże również zwraca uwagę na nieprecyzyjny zapis określający kryterium wymaganego czasu leczenia: „*należy jednak zauważyć, że leczenie niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem z definicji trwa 24 miesiące (następnie kontynuowany jest sam kabozantynib), zatem zapis wymaga doprecyzowania dotyczący wznowiania leczenia*”. Dr Bal natomiast zwraca uwagę na brak definicji bardzo dobrej częściowej odpowiedzi, a także proponuje uproszczenie zapisów.

5. Wprowadzono następujący zapis odnoszący się do monitorowania bezpieczeństwa leczenia w programie: „W przypadku chorych leczonych danym schematem terapeutycznym przez okres dłuższy niż 3 lata i z utrzymującymi się prawidłowymi oraz stabilnymi wynikami oznaczeń laboratoryjnych (< 2 wg CTCAE) istnieje możliwość wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych co drugi cykl leczenia (co 8 tygodni)”. Zapis ten został wprowadzony w częściach dotyczących I, II oraz III linii leczenia.

W punkcie odnoszącym się do monitorowania bezpieczeństwa leczenia zaproponowano zmianę skutkującą zmniejszeniem częstotliwości wykonywania badań laboratoryjnych. W ChPL Cabometyx (kabozantynib) nie

odnaleziono informacji odnoszącej się do zasadności wprowadzenia modyfikacji monitorowania bezpieczeństwa terapii. W ChPL Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) natomiast wskazano na konieczność stałego monitorowania pacjentów przez co najmniej 5 miesięcy od podania ostatniej dawki leku. Zalecenie PTOK określa, iż monitorowanie po zakończeniu leczenia powinno się opierać na ryzyku nawrotu choroby, jednak nie precyzuje częstotliwości wykonywania badań. W badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nie odnaleziono informacji dotyczących monitorowania leczenia. W opinii prof. Kucharza zmiana ta jest zasadna, bez dodatkowych uwag. Dr Bał natomiast proponuje wykreślenie części określającej wykonywanie kontrolnych badań co 8 tygodni, ze względu na możliwe odstępstwa od wykonywania badań oraz fakt, iż doprecyzowanie to nie ma klinicznego znaczenia.

6. Wprowadzono zapisy odnoszące się do monitorowania skuteczności leczenia w I, II, III linii brzmiący: „w przypadku wstrzymania leczenia (dotyczy chorych, u których stwierdzono całkowitą lub częściową remisję choroby nowotworowej) badania obrazowe powinny być wykonywane; co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat trwania przerwy w leczeniu oraz co 6 miesięcy w kolejnych latach – przy utrzymywaniu się stabilnego obrazu klinicznego”.

W punkcie odnoszącym się do monitorowania skuteczności leczenia zaproponowano dodatkowy zapis dotyczący wykonywania badań obrazowych wśród pacjentów, u których zastosowano wstrzymanie terapii, w związku z uzyskaniem częściowej/całkowitej remisji choroby. W ChPL Cabometyx (kabozantynib), ChPL Opdivo (niwolumab), ChPL Yervoy (ipilimumab) oraz badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nie odnaleziono informacji odnoszącej się do zasadności wprowadzenia modyfikacji monitorowania skuteczności terapii. Zalecenie PTOK określa, iż monitorowanie po zakończeniu leczenia powinno się opierać na ryzyku nawrotu choroby, jednak nie precyzuje częstotliwości wykonywania badań. Według ESMO natomiast wskazano na brak dowodów pozwalających na sformułowanie zalecenia w zakresie odpowiedniej częstotliwości wykonywania badań obrazowych wśród pacjentów chorujących na RCC. W opinii prof. Kucharza oraz dr Bała zmiana ta jest zasadna, bez dodatkowych uwag.

Ocena zmian w katalogu chemioterapii

1. W załącznikach: C.88.c. Sunitinib, C.89.c. Sorafenib, C.99. Aksitinib oraz C.107.a. Pazopanib dodano zapis: „U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia”.

Zapis umożliwiający zastosowanie przerwy w leczeniu, a także jego wznowienia w przypadku nawrotu lub progresji choroby. Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych dla substancji czynnych aksytynib i sorafenib, leczenie należy kontynuować tak długo jak obserwowana jest korzyść kliniczna. Nie odnaleziono odniesień do innych substancji czynnych, a także zasadności wstrzymania leczenia w przypadku potwierdzenia odpowiedzi, a następnie jego wznowienia w wyniku nawrotu lub progresji choroby. W wytycznych EAU oraz ESMO wskazuje się na możliwość stosowania przerw w leczeniu jednym lekiem TKI, w przypadku pacjentów z chorobą stabilną lub częściową odpowiedzią, utrzymującą się przez minimum 6 miesięcy, a przerwy te mogą nie mieć wpływu na skuteczność terapii. W badaniach włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego wnioski wskazują, iż terapia VEGFR-TKI może zostać przerwana, a ponowne stosowanie terapii wiązało się z ogólną korzyścią kliniczną. Należy jednak podkreślić, iż z uwagi na jakość odnalezionych dowodów naukowych, a także ograniczenia ich wyników, nie można jednoznacznie wnioskować w zakresie efektywności klinicznej ponownego leczenia zaawansowanego raka nerki z wykorzystaniem TKI, po jego uprzednim wstrzymaniu w wyniku uzyskania odpowiedzi na leczenie. Ponadto nie odnaleziono w badaniach odniesienia do zasadności przedmiotowej zmiany w przypadku aksytynibu. W opinii prof. Kucharza oraz dr Bała przedmiotowe zmiany są zasadne, bez dodatkowych uwag. Jedynie w przypadku aksytynibu eksperci zaproponowali zmiany precyzujące.

2. Załącznik C91.a. Everolimus. Dodano zapis: „U chorych leczonych inhibitorem kinaz mTOR w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia”.

Zapis umożliwiający zastosowanie przerwy w leczeniu, a także jego wznowienia w przypadku nawrotu lub progresji choroby. W ChPL, badaniach oraz wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono informacji odnoszących się do zaproponowanej zmiany. W opinii prof. Kucharza oraz dr Bala przedmiotowe zmiany są zasadne, bez dodatkowych uwag.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Szacowana łączna populacja, którą obejmie zmiana dotycząca umożliwienia leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego po uzupełniającym leczeniu pembrolizumabem wyniesie w I roku analizy od [] (wariant min) do [] (wariant max) pacjentów, a w II roku od 70 (wariant min) do 139 pacjentów (wariant max). Inkrementalne koszty roczne wynikające z wprowadzenia tej zmiany wyniosą w I roku analizy od [] (wariant min) do [] (wariant max), a w II roku od [] (wariant min) do [] (wariant max).

Szacowana łączna populacja, którą obejmie zmiana dotycząca umożliwienia wstrzymania leczenia inhibitorami punktów kontrolnych, wyniesie w I roku analizy od 230 (wariant min) do 368 pacjentów (wariant max) i odpowiednio od 50 do 187 pacjentów w II roku analizy. Łączne inkrementalne roczne oszczędności wynikające z wprowadzenia tej zmiany wyniosą w I roku analizy od [] zł (wariant min) do [] zł (wariant max), a w II roku od [] zł (wariant min) do [] zł (wariant max). Należy pamiętać, że powyższe szacunki zakładają, że średni okres wstrzymania leczenia u każdego pacjenta wyniesie 1 rok.

Szacowana łączna populacja, którą obejmie zmiana dotycząca umożliwienia wstrzymania leczenia inhibitorami TKI/mTOR, wyniesie w I roku analizy od 258 (wariant min) do 352 pacjentów (wariant max) i odpowiednio od 100 do 194 pacjentów w II roku analizy. Inkrementalne roczne oszczędności wynikające z wprowadzenia tej zmiany wyniosą w I roku analizy od [] zł (wariant min) do [] zł (wariant max), a w II roku od [] zł (wariant min) do [] zł (wariant max). Należy pamiętać, że powyższe szacunki zakładają, że średni okres wstrzymania leczenia u każdego pacjenta wyniesie 6 miesięcy.

Jako główne ograniczenia analizy należy wymienić: niepewność w jaki sposób wstrzymanie leczenia terapiami ICI lub TKI/mTOR wpłynie na długość i rodzaj kolejnych linii leczenia raka nerki, niepewność dotyczącą szacunków populacji docelowej, które oparto na danych NFZ, a także odsetków pacjentów, którzy będą kwalifikować się do możliwości objęcia proponowanymi zmianami.

Ponadto w związku z brakiem danych pozwalających oszacować czas na jaki zostanie wstrzymane leczenie terapiami ICI lub TKI/mTOR, w analizie przedstawiono oszacowania kosztów przy założeniu, że średni czas wstrzymania leczenia terapiami ICI wyniesie 1 rok, a terapiami TKI/mTOR – 6 miesięcy. Jeżeli u pacjenta leczenie zostanie wstrzymane na okres dłuższy lub krótszy, oszacowane oszczędności będą odpowiednio większe/mniejsze.

W analizie nie uwzględniono również oszczędności wynikających z wprowadzenia w PL B.10 zapisów umożliwiających rzadsze wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych u leczonych pacjentów, ponieważ w opinii analityków wielkość tych oszczędności nie będzie miała istotnego wpływu na łączny koszt wynikający z wprowadzenia proponowanych zmian, natomiast są one trudne do oszacowania ze względu na sposób rozliczania diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych w ramach tego programu lekowego (ryczałt roczny).

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT

11.03.2026 r.

i znak pisma zlecającego

PLR2.4503.5.2.2025.KK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie materiałów analitycznych, dotyczących kompleksowych zmian treści programu lekowego B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64) oraz załączników do katalogu chemioterapii dla substancji czynnych: aksytynib, ewerolimus, pazopanib, sunitynib, sorafenib.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem
- kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem
- niwolumab
- kabozantynib
- aksytynib
- ewerolimus
- pazopanib
- sunitynib
- sorafenib

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Leczenie raka nerki zgodnie z zapisami programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”
- Leczenie raka nerki zgodnie z zapisami zawartymi w załącznikach do katalogu chemioterapii dla substancji czynnych: aksytynib, ewerolimus, pazopanib, sunitynib, sorafenib

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.) pismem znak PLR2.4503.5.2.2025.KK z dnia 09.03.2026 r. (data wpływu do AOTMiT 11.03.2026 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących kompleksowych zmian treści programu lekowego Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64) – załącznik B.10. oraz załączników do katalogu chemioterapii dla substancji czynnych: aksytynib, ewerolimus, pazopanib, sunitynib, sorafenib.

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym. Proponowane zmiany zestawiono z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, badaniami analizowanymi w ramach przeglądu systematycznego, treścią ChPL oraz opiniami ekspertów. Przedstawiono również informacje dotyczące liczebności analizowanej populacji i wpływu zmian na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

2.2. Opis zmian w programie lekowym B.10 i katalogu chemioterapii

Poniżej przedstawiono zakres zmian w załączonym wraz ze zleceniem MZ proponowanym projekcie programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” oraz w załącznikach do katalogu chemioterapii dotyczących substancji czynnych aksytynib, ewerolimus, pazopanib, sunitynib i sorafenib, we wskazaniu Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10: C64). Opis projektu programu lekowego oraz załączników do katalogu chemioterapii w zakresie proponowanych zmian przedstawiono w rozdziale 5. Ocena zmian w programie lekowym i 6. Ocena zmian w katalogu chemioterapii.

Zmiany w programie lekowym:

1. Zmodyfikowano zapis dotyczący dawkowania leków w programie, stosowanych w I, II oraz III linii leczenia o zmniejszaniu ich dawek oraz ewentualnym czasowym wstrzymaniu leczenia, poprzez dodanie informacji „powodowane nietolerowanymi i niemożliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi”.
2. Wprowadzono zmiany w zapisie szczegółowych kryteriów kwalifikacji do leczenia:
 - niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia, w brzmieniu: „lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej (kryterium 12-miesięcznego czasu do nawrotu nie dotyczy pacjentów z utkaniem sarkomatoidalnym / rhabdoidnym)”;
 - kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem w I linii leczenia, w brzmieniu: „lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej”;
 - niwolumabem w II oraz III linii leczenia, w brzmieniu: lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej”.
3. Usunięto zapis zawarty w ogólnych kryteriach kwalifikacji w leczeniu I linii, o następującym brzmieniu: „brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki”.
4. Dodano zapis określający czas leczenia inhibitorem punktów kontrolnych / inhibitorem kinaz tyrozynowych w programie lekowym w I, II oraz III linii leczenia. Zapis dotyczy możliwości wstrzymania leczenia wśród pacjentów, u których potwierdzona została całkowita lub bardzo dobra częściowa odpowiedź, a następnie jego wznowienia po stwierdzeniu nawrotu lub progresji choroby. Dodatkowo doprecyzowano, iż leczenie inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii powinno trwać minimum 6 miesięcy, a leczenie inhibitorem punktów kontrolnych minimum 2 lata oraz stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

5. Wprowadzono następujący zapis odnoszący się do monitorowania bezpieczeństwa leczenia w programie: „W przypadku chorych leczonych danym schematem terapeutycznym przez okres dłuższy niż 3 lata i z utrzymującymi się prawidłowymi oraz stabilnymi wynikami oznaczeń laboratoryjnych (< 2 wg CTCAE) istnieje możliwość wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych co drugi cykl leczenia (co 8 tygodni)”. Zapis ten został wprowadzony w częściach dotyczących I, II oraz III linii leczenia.
6. Wprowadzono zapisy odnoszące się do monitorowania skuteczności leczenia w I, II, III linii brzmiące: „w przypadku wstrzymania leczenia (dotyczy chorych, u których stwierdzono całkowitą lub częściową remisję choroby nowotworowej) badania obrazowe powinny być wykonywane co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat trwania przerwy w leczeniu oraz co 6 miesięcy w kolejnych latach – przy utrzymywaniu się stabilnego obrazu klinicznego”.

Zmiany w załącznikach do katalogu chemioterapii:

1. W załącznikach: C.88.c. Sunitinib, C.89.c. Sorefenib, C.99. Aksitinib oraz C.107.a. Pazopanib dodano zapis: „U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia”.
2. Załącznik C91.a. Everolimus. Dodano zapis: „U chorych leczonych inhibitorem kinaz mTOR w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia”.

Powyższe zmiany mają wpływ na proces leczenia, głównie poprzez możliwość sekwencyjnego stosowania immunoterapii zarówno w ramach programu lekowego, jak i chemioterapii.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż kilka z proponowanych zmian, zawartych w załączniku do zlecenia MZ, znajduje się już w treści aktualnie obowiązującego programu lekowego B.10., tj. zmiana zapisu o dawkowaniu pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym oraz zapis odnoszący się do częstotliwości wykonywania badań obrazowych, w części dotyczącej II linii leczenia („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)). W związku z tym, analitycy Agencji odstąpili od ich oceny.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak nerkowokomórkowy, rak nerki (ang. *renal cell carcinoma*, RCC) (ICD-10: C64) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych wyściełających kanaliki nerkowe bliższe.

Najczęściej występujący podtyp raka nerkowokomórkowego stanowi rak jasnokomórkowy (ang. *clear cell renal cell carcinoma*, ccRCC) – ok. 80% wszystkich nowotworów złośliwych nerki u dorosłych. Drugim pod względem częstości występowania jest rak brodawkowaty nerki – ok. 10% przypadków. Pozostałe podtypy to m.in.: rak chromofobowy, rak kanalików zbiorczych czy rak rdzeniasty.

Źródło: PTOK 2022, KRN.

Epidemiologia

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% nowotworów złośliwych wśród kobiet. Niemal dwukrotnie częściej nowotwór ten występuje u mężczyzn niż u kobiet. Zachorowania odnotowuje się najczęściej między 60. a 70. rokiem życia. 80% przypadków stanowią klasyczne raki nerkowokomórkowe wywodzące się z kory nerki.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2023 roku liczba zachorowań na nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) w grupie wiekowej 20–85+ lat wyniosła 5 884, a liczba zgonów 2 295.

W poniższej tabeli przedstawiono zachorowania i zgony na nowotwór złośliwy nerki w grupie osób w wieku 20–85+ lat, w latach 2013–2023.

Tabela 1. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe nerki z wyj. miedniczki nerkowej (ICD-10: C64) w latach 2013–2023, wiek: 20–85+ lat, dane KRN

Rok	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Zachorowania	5 217	5 121	5 382	5 361	5 443	5 434	5 359	4 534	5 104	5 530	5 884
Zgony	2 580	2 519	2 673	2 635	2 457	2 575	2 448	2 373	2 260	2 239	2 295

Źródło: PTOK 2022, Interna Szczeklika, KRN.

Rokowanie

5-letnie współczynniki przeżycia w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu wynoszą ok. 81%, 73%, 53% i 8% odpowiednio dla choroby I, II, III i IV stopnia.

Istotnym czynnikiem rokowniczym w RCC IV stopnia zaawansowania jest zakwalifikowanie choroby do jednej z trzech grup prognostycznych, na podstawie skali IMDC (ang. *International Metastatic RCC Database Consortium*): korzystnej, pośredniej lub niekorzystnej. W przypadku rokowania korzystnego mediana przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wynosi ok. 35,3–43,2 miesiąca, rokowania pośredniego 16,6–22,5 miesiąca, a niekorzystnego 5,4–7,8 miesiąca.

Szczegółowe kryteria skali IMDC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Czynniki ryzyka i kategorie rokownicze według skali IMDC (źródło: PTOK 2022)

	Czynniki ryzyka	Kategoria rokownicza
Skala IMDC	1. Stan sprawności wg Karnofsky'ego <80%. 2. Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia < 1 roku. 3. Stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy. 4. Skorygowane stężenie wapnia powyżej górnej granicy normy. 5. Liczba neutrofilii powyżej górnej granicy normy. 6. Liczba płytek powyżej górnej granicy normy.	- Korzystna: 0 czynników - Pośrednia: 1–2 czynniki - Niekorzystna: ≥3 czynniki

3.2. Liczebność populacji

Opinie eksperckie

Eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT, prof. Jakub Kucharz oraz dr Wiesław Bal wskazali, iż obecna liczba dorosłych pacjentów z uogólnionym rakiem nerki, którzy kwalifikują się do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego i w ramach katalogu chemioterapii wyniosą odpowiednio: ok. 1,5–1,6 tys. i 900–1,0 tys. Nowe zachorowania oszacowano na 500–1,3 tys. przypadków rocznie.

W opinii prof. Kucharza liczba pacjentów, u których technologie byłyby stosowane po wprowadzeniu zmian w programie lekowym oraz katalogu chemioterapii, wyniesie 20–40 osób rocznie. Dr Bal natomiast wskazał, że liczba ta wyniesie 600–1,3 tys. pacjentów rocznie.

Szczegóły związane z liczebnością populacji oszacowaną przez ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego	dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Dorośli pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym		
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Ok. 25 000 – 30 000</i>	<i>15 000</i>
Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce	<i>Ok. 5 900 – 6 000</i>	<i>5 900</i>
Liczba pacjentów/rocznie, u których oceniana technologia byłaby stosowana po wprowadzeniu zmian w programie lekowym oraz katalogu chemioterapii	–	–
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>KRN, szacunek własny</i>	<i>Szacunki własne</i>
Dorośli pacjenci z uogólnionym rakiem nerki		
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Ok. 3 000</i>	<i>6 000</i>
Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce	<i>1 000 – 1 200</i>	<i>20% x 5 900 – ok. 1 200</i>
Liczba pacjentów/rocznie, u których oceniana technologia byłaby stosowana po wprowadzeniu zmian w programie lekowym oraz katalogu chemioterapii	–	–
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>Szacunek własny</i>	<i>Szacunki własne</i>
Dorośli pacjenci z uogólnionym rakiem nerki, którzy kwalifikują się do leczenia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (ICI), tj.: pembrolizumabem (leczenie adjuwantowe), niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (leczenie I linii), niwolumabem w skojarzeniu z kabozatynibem (leczenie I linii), niwolumabem (leczenie II linii), niwolumabem (leczenie III linii)		
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>1 500</i>	<i>1 600</i>
Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce	<i>800</i>	<i>Nawroty ok 600 = 1200 x 80%- chorzy z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka – rozpoznania de novo W sumie ok. 1300</i>
Liczba pacjentów/rocznie, u których oceniana technologia byłaby stosowana po wprowadzeniu zmian w programie lekowym oraz katalogu chemioterapii	–	–
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>Szacunek własny</i>	<i>Szacunki własne</i>

Ekspert	dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego	dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Dorośli pacjenci z uogólnionym rakiem nerki, którzy kwalifikują się do leczenia z wykorzystaniem: aksytynibu, ewerolimusu, pazopanibu, sunitynibu, sorafenibu		
Obecna liczba chorych w Polsce	1 000	900
Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce	500	Nawroty ok 400 = 1200 x 20%- chorzy z grupy dobrego rokowania ryzyka – rozpoznania de novo – 250 W sumie ok. 700
Liczba pacjentów/rocznie, u których oceniana technologia byłaby stosowana po wprowadzeniu zmian w programie lekowym oraz katalogu chemioterapii	–	–
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunek własny – chorzy z przeciwwskazani do immunoterapii oraz TKI/mTOR w kolejnych liniach	Szacunki własne
Dorośli pacjenci z uogólnionym rakiem nerki, którzy kwalifikują się do wznowienia leczenia po stwierdzeniu progresji/nawrotu choroby, po uprzednim zaprzestaniu leczenia w wyniku uzyskania całkowitej lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi, z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (ICI), tj.: niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (leczenie I linii), niwolumabem w skojarzeniu z kabozatynibem (leczenie I linii), niwolumabem (leczenie II linii), niwolumabem (liczniej III linii).		
Obecna liczba chorych w Polsce	–	1 600
Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce	–	1 200
Liczba pacjentów/rocznie, u których oceniana technologia byłaby stosowana po wprowadzeniu zmian w programie lekowym oraz katalogu chemioterapii	40	1 300
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunek własny	Szacunki własne
Dorośli pacjenci z uogólnionym rakiem nerki, którzy kwalifikują się do wznowienia leczenia po stwierdzeniu progresji/nawrotu choroby, po uprzednim zaprzestaniu leczenia w wyniku uzyskania całkowitej lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi, z wykorzystaniem: aksytynibu, ewerolimusu, pazopanibu, sunitynibu, sorafenibu.		
Obecna liczba chorych w Polsce	–	800
Liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce	–	600
Liczba pacjentów/rocznie, u których oceniana technologia byłaby stosowana po wprowadzeniu zmian w programie lekowym oraz katalogu chemioterapii	20	600
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunek własny	Szacunki własne

Dane NFZ

Szczegółowe dane dotyczące liczebności pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C64 zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 4. Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C64 (źródło: Zintegrowany Model Analityczny, CeZ, 19.05.2026 r.)

Parametr	2024	2025	2026
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C64	46 669	49 157	15 655

*dane obejmują okres do marca 2026 r.

Tabela 5. Liczebność populacji leczonej w PL B.10 wybranymi substancjami wg danych NFZ w latach 2010–2026 (źródło: dane NFZ, 13.05.2026 r.)

Wybrane schematy terapeutyczne	Liczba pacjentów
sunitynib	5 694
ewerolimus	1 582
pazopanib	3 161
sorafenib	356
aksytynib	914
kabozantynib	3 096
niwolumab	2 356
temsyrolimus	657
niwolumab+ipilimumab	1 693
pembrolizumab	1 191
kabozatynib+niwolumab	235

Tabela 6. Liczebność populacji z rozpoznaniem ICD-10: C64, u których zastosowano wybrane substancje wg danych NFZ (źródło: Zintegrowany Model Analityczny, CeZ, 19.05.2026 r.)

Wybrane substancje czynne	2024	2025	2026
sorafenib	14	7	1
ewerolimus	63	107	27
sunitynib	465	445	191
aksytynib	23	91	31
pazopanib	–	172	129

*dane obejmują okres do marca 2026 r.

Tabela 7. Liczebność pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C64, u których we wcześniejszej linii leczenia zrefundowano leczenie pembrolizumabem w ramach PL B.10 (źródło: Zintegrowany Model Analityczny, CeZ, 19.05.2026 r.)

Wybrane substancje czynne	2024	2025	2026
aksytynib	1	7	4
ewerolimus	–	6	–
sunitynib	6	14	10
pazopanib	–	7	3

*dane obejmują okres do marca 2026 r.

3.3. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki z wyj. miedniczki nerkowej (ICD-10: C64) u osób dorosłych, refundacji podlegają następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego:
 - leczenie adjuwantowe:
 - pembrolizumab (rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym, pośrednio wysokiego lub wysokiego ryzyka wznowy raka nerki lub w stadium M1 bez objawów choroby);
 - I linia leczenia – nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego:
 - kabozantynib (rak nerkowokomórkowy z wyłączeniem raka kanalików zbiorczych, pośredniego lub niekorzystnego rokowania według skali IMDC);
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (rak nerkowokomórkowy z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym, pośredniego lub niekorzystnego rokowania wg skali IMDC);
 - kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem (rak nerkowokomórkowy z komponentem raka jasnokomórkowego, pośredniego lub niekorzystnego rokowania wg skali IMDC);
 - II linia leczenia – nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego:
 - kabozantynib (rak nerkowokomórkowy z wyłączeniem raka kanalików zbiorczych);
 - niwolumab (rak nerkowokomórkowy z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym);
 - III linia leczenia – nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego:
 - kabozantynib (rak nerkowokomórkowy z wyłączeniem raka kanalików zbiorczych);
 - niwolumab (rak nerkowokomórkowy z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym);
- w ramach chemioterapii:
 - karboplatyna;
 - cisplatyna;
 - cyklofosfamid;
 - dakarbazyna;
 - doksorubicyna;
 - etopozyd;
 - gemcytabina (w przypadku nowotworów złośliwych wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków ze zróżnicowaniem mięsakowatym);
 - ifosfamid;
 - topotekan;
 - winkrystyna;
 - winorelbina;
 - sunitynib (nowotwór w stadium zaawansowanym, korzystnego lub pośredniego rokowania wg IMDC, niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka nerki: nie dotyczy chorych z nietolerancją pazopanibu albo sorafenibu);
 - sorafenib (nowotwór w stadium zaawansowanym, korzystnego lub pośredniego rokowania wg IMDC, niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych: nie dotyczy chorych z nietolerancją sunitynibu lub pazopanibu, udokumentowane niepowodzenie leczenia cytokinami: nie dotyczy chorych z nietolerancją sunitynibu lub pazopanibu);

- ewerolimus (nowotwór w stadium zaawansowanym, udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (jedna albo dwie linie) lub udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem immunoterapii albo immunoterapii i inhibitorów kinaz tyrozynowych, 2 albo 3 linia leczenia);
- aksytynib (leczenie zaawansowanego stadium nowotworu nerkowokomórkowego, z wyłączeniem raka z kanałków zbiorczych, u dorosłych pacjentów po udokumentowanym niepowodzeniu leczenia 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);
- temsyrolimus (Leczenie pierwszego rzutu nowotworu nerkowokomórkowego w stadium zaawansowanym u dorosłych pacjentów);
- pazopanib (nowotwór w stadium zaawansowanym, korzystnego lub pośredniego rokowania wg IMDC, niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka nerki).

3.4. Przegląd wytycznych klinicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- European Association of Urology (EAU) <https://uroweb.org/guidelines/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- American Urological Association (AUA) <https://www.auanet.org/>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>;
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) <https://www.sitcancer.org/home>;
- TripDataBase <https://www.tripdatabase.com>;
- Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.04.2026 roku. Odnaleziono 8 dokumentów wytycznych.

Zgodnie z informacjami zawartymi w uwzględnionych wytycznych klinicznych, w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, zaleca się stosowanie terapii skojarzonej opartej na ICI i TKI-VEGF (np. pembrolizumab + aksytynib, niwolumab + kabozantynib oraz pembrolizumab + lenwatynib) lub terapii skojarzonej na ICI + ICI (niwolumab + ipilimumab).

W drugiej i kolejnych liniach leczenia natomiast wskazuje się głównie na zastosowanie kabozantynibu lub niwolumabu w monoterapii (w zależności od zastosowanego leczenia pierwszego rzutu).

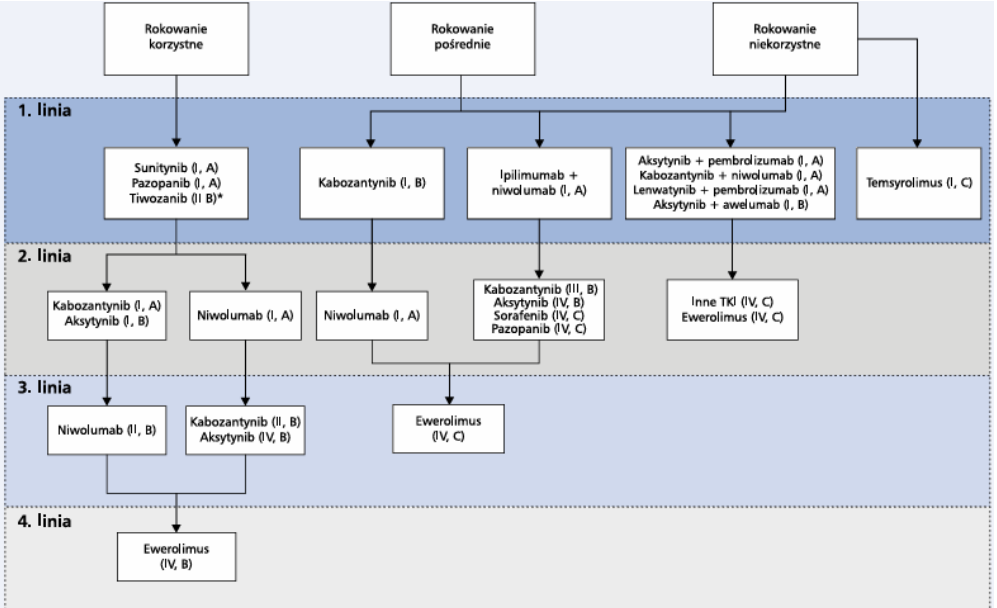
Ponadto wytyczne EAU 2026 r. zwracają uwagę na możliwość leczenia przerywanego jednym z grupy VEGF-TKI, w przypadku częściowej odpowiedzi lub choroby stabilnej utrzymującej przez co najmniej 6 miesięcy (Siła zalecenia: słabe). Rekomendacje ESMO 2024 wskazują na fakt, iż przerwy w terapii VEGFR-TKI mogą nie wpływać na skuteczność leczenia (Jakość dowodów: I, C).

W polskich (PTOK 2022) oraz zagranicznych (ESMO 2024, EAU 2026, SITC 2026) dokumentach zawarto informację, iż nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii z grupy ICI, po wcześniejszym jej zastosowaniu, w ramach leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (Siła zalecenia/Jakość dowodów: PTOK – nie wskazano; ESMO – I, D; EAU – słabe; SITC – nie wskazano).

Szczegóły obrazuje poniższa tabela.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (Polska)	Zalecenia podstępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym Leczenie nieoperacyjnego/uogólnionego RCC <u>Leczenie pierwszej linii chorych na jasnokomórkowego RCC:</u> • U wybranych pacjentów otrzymujących TKI VEGFR można rozważać leczenie przerywane, szczególnie w przypadku występowania toksyczności niepoddających się leczeniu wspomagającemu (I, B). • Sunitynib i pazopanib są lekami o porównywalnej aktywności u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy o dobrym i pośrednim rokowaniu (I, A). • Sunitynib i pazopanib stanowią opcję w leczeniu chorych o pośrednim rokowaniu w przypadku braku dostępu do kabozantynibu, immunoterapii lub immunoterapii skojarzonej z inhibitorami kinaz (I, B). • Aksytynib w monoterapii nie powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (I, A). • Tiwosanib, z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa, stanowi opcję leczenia pierwszej linii u chorych na jasnokomórkowego RCC z grupy o korzystnym rokowaniu (II, B). • Kabozantynib jest bardziej aktywny niż sunitynib w leczeniu chorych na jasnokomórkowego raka nerki z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, ale nie udowodniono wpływu na czas całkowitego przeżycia (I, A). • Zastosowanie kabozantynibu powinno być rozważane u chorych na raka jasnokomórkowego nerki z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania z przeciwwskazaniami do terapii opartych na inhibitorach punktów kontrolnych, szczególnie w przypadku konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi (I, B). • Temsyrolimus poprawia rokowanie chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy niekorzystnego rokowania, jednak korzyści kliniczne są bardzo ograniczone w porównaniu z innymi terapiami (I, C). • Zastosowanie skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu u chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania znamienne poprawia rokowanie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji i całkowitego w porównaniu z sunitynibem (I, A). • Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem (I, A), niwolumabu z kabozantynibem (I, A) oraz pembrolizumabu z lenwatinibem (I, A) w porównaniu do sunitynibu u chorych na raka nerkowokomórkowego znamienne poprawia rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego, jednocześnie wiążąc się z bardzo niskim ryzykiem braku korzyści z zastosowanego leczenia. • Skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem oraz niwolumabu z kabozantynibem w grupie chorych o korzystnym rokowaniu ma aktywność porównywalną z monoterapią TKI (II, B). <u>Leczenie drugiej linii chorych na jasnokomórkowego RCC:</u> • Lekami z wyboru w drugiej linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki są kabozantynib i niwolumab (I, A). • Chorzy, którzy w pierwszej linii otrzymali inhibitor wielokinazowy (sunitynib, pazopanib), w drugiej linii powinni otrzymać kabozantynib (I, A) lub niwolumab (I, A). • Chorzy, którzy w pierwszej linii otrzymali niwolumab z ipilimumabem, w drugiej linii powinni otrzymać kabozantynib (III, B) lub aksytynib (IV, B). • U chorych, którzy w pierwszej linii otrzymali skojarzenie immunoterapii i inhibitora kinazy tyrozynowej, w drugiej linii można rozważyć zastosowanie innego TKI (jeżeli nie był stosowany w ramach leczenia skojarzonego) lub ewerolimusu (IV, C). • Zastosowanie kabozantynibu w drugiej linii leczenia wiąże się z najmniejszym ryzykiem niepowodzenia terapii (I, C). <u>Leczenie trzeciej linii chorych na jasnokomórkowego RCC:</u> • Leczenie trzeciej linii powinno być rozważane u chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki w dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do leczenia systemowego (III, A). • Decyzja dotycząca zastosowania czwartej lub kolejnych linii leczenia powinna być podejmowana indywidualnie (IV, C). • Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym stosowaniu inhibitorów wielokinazowych powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii niwolumab (I, B). • Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej i niwolumabem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib (II, B). • U chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po leczeniu inhibitorem wielokinazowym oraz ewerolimusem w leczeniu trzeciej linii można zastosować sorafenib (I, B), kabozantynib (IV, B) lub niwolumab (IV, B). • Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie inhibitorem wielokinazowym powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib (IV, B).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie kabozantynibem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C). - Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu z użyciem skojarzenia inhibitora wielokinazowego i immunoterapii, a następnie kabozantynibu powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C). W przypadku leczenia czwartej lub kolejnych linii decyzja dotycząca wyboru strategii terapii powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem wcześniejszego postępowania, odpowiedzi na leczenie oraz jego tolerancji (w tym przetrwałych powikłań wcześniejszego leczenia). Dopuszczalne jest zastosowanie ewerolimusu, innego niż wcześniej stosowane TKI-VEGFR lub ponowne wykorzystanie TKI-VEGFR w przypadku efektywności takiego leczenia w przeszłości. Nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii.  Rysunek 1. Leczenie systemowe raka jasnokomórkowego w stadium zaawansowanym <u>Obserwacja po zakończonym leczeniu:</u> - Strategia monitorowania chorych na raka nerkowo komórkowego po zakończeniu leczenia powinna się opierać na ryzyku nawrotu choroby (III, A). <i>Poziom jakości dowodów naukowych:</i> I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z randomizacją II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów <i>Kategorie rekomendacji:</i> A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej B – wskazania prawdopodobnie i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej C – wskazania określone indywidualnie
NICE 2026 (Anglia)	Rak nerki: diagnostyka i leczenie Terapia systemowa zaawansowanego raka nerkowokomórkowego <u>Leczenie pierwszej linii:</u> - Tiwozanib jest rekomendowany jako opcja leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia. - Pazopanib jest rekomendowany jako leczenie pierwszej linii u chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni cytokinami oraz mają stan sprawności według skali ECOG 0 lub 1. - Sunitinib jest zalecany jako lek pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, którzy kwalifikują się do immunoterapii i mają stan sprawności według skali ECOG 0 lub 1. - Awelumab w skojarzeniu z aksytynibem jest zalecany jako opcja terapeutyczna w przypadku nieleczzonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o korzystnym rokowaniu, zgodnie z klasyfikacją IMDC.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem zaleca się jako opcję terapeutyczną w przypadku nieleczzonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych wyłącznie, gdy choroba charakteryzuje się pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, zgodnie z IMDC. • Pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem zaleca się jako opcję terapeutyczną w przypadku nieleczzonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych wyłącznie, gdy choroba charakteryzuje się pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, zgodnie z IMDC. • Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (w zakresie dopuszczenia do obrotu) zaleca się jako opcję terapeutyczną w przypadku nieleczzonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych wyłącznie, gdy choroba charakteryzuje się pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, zgodnie z IMDC. • Kabozantynib (w zakresie dopuszczenia do obrotu) zaleca się jako opcję terapeutyczną w przypadku nieleczzonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych wyłącznie, gdy choroba charakteryzuje się pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem, zgodnie z IMDC. • Nie zaleca się stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. • Bewacyzumab, sorafenib i temsirolimus nie są zalecane jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. <u>Leczenie kolejnych linii:</u> • Lenwatinib w skojarzeniu z ewerolimusem zaleca się jako opcję w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych, które wcześniej przeszły jedną terapię ukierunkowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) oraz wynikiem w skali stanu sprawności ECOG 0 lub 1. • Kabozantynib (w zakresie dopuszczenia do obrotu) jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych po zakończeniu terapii ukierunkowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). • Ewerolimus (w zakresie dopuszczenia do obrotu) jest zalecany jako opcja w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u którego doszło do progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu terapii ukierunkowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego. • Niwolumab (w zakresie dopuszczenia do obrotu) jest zalecany jako opcja terapeutyczna w przypadku wcześniej leczonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych. • Aksytynib jest zalecany jako opcja terapeutyczna u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej lub cytokinami. • Sorafenib i sunitynib nie są zalecane jako terapia drugiego rzutu u pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. <i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
ESMO 2024 (Europa)	Leczenie zaawansowanego i przerzutowego jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego <u>Leczenie pierwszej linii:</u> • Lenwatinib w skojarzeniu z pembrolizumabem (I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4), aksytynib w skojarzeniu z pembrolizumabem (I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4) lub kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem (I, A; ESMO-MCBS v1.1: 1) są zalecane w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego ccRCC, niezależnie od grupy ryzyka IMDC. Nie ma preferowanej kombinacji inhibitora PD-1 i TKI VEGFR, a pośrednie porównania między badaniami nie są zalecane. • Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku choroby o średnim i złym rokowaniu według klasyfikacji IMDC (I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4) oraz stanowi opcję terapeutyczną w przypadku choroby o korzystnym rokowaniu [I, C]. • Aksytynib w skojarzeniu z toripalimabem stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z chorobą o średnim lub wysokim ryzyku (I, C; niezatwierdzony przez EMA ani FDA). • Sunitynib (I, C), pazopanib (I, C) i tiwozanib (II, C) stanowią potencjalne alternatywy dla terapii skojarzonej ukierunkowanej na PD-1 w przypadku choroby o korzystnym rokowaniu według klasyfikacji IMDC, ze względu na brak wyraźnej przewagi kombinacji leków ukierunkowanych na PD-1 nad sunitynibem. • Sunitynib (I, A), pazopanib (I, A) i tiwozanib (II, B) stanowią alternatywę dla skojarzonych terapii pierwszego rzutu ukierunkowanych na PD-1, gdy terapia inhibitorami punktów kontrolnych (ICI) jest przeciwwskazana lub niedostępna. Kabozantynib jest również alternatywą w przypadku choroby o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu według klasyfikacji IMDC u pacjentów, którzy nie mogą otrzymać terapii pierwszego rzutu ukierunkowanej na PD-1 (II, A). • Leczenie aksytynibem w połączeniu z awelumabem nie wiąże się z poprawą całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z sunitynibem i dlatego nie jest zalecane zamiast monoterapii inhibitorem kinazy VEGFR (I, D; ESMO-MCBS v1.1: 3). • Monitorowanie stanowi alternatywne podejście w przypadku niewielkiej, nieokreślonej grupy pacjentów z chorobą o korzystnym rokowaniu (III, C). Podejście to wymaga dokładnego rozważenia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Po upływie 2 lat należy rozważyć zaprzestanie stosowania ICI (IV, B). Przerwy w terapii inhibitorami kinazy VEGFR (TKI-VEGFR) nie wydają się mieć negatywnego wpływu na skuteczność leczenia (I, C). <u>Leczenie drugiej linii:</u> • Standardem postępowania jest zastosowanie terapii inhibitorami kinazy VEGFR (TKI) po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu ukierunkowanego na PD-1 (I, B). Należy rozważyć zastosowanie leków ukierunkowanych na VEGFR, które nie były wcześniej stosowane (I, B). Kabozantynib jest lekiem z wyboru w leczeniu drugiego rzutu (II, B). Inne opcje to aksytynib (III, B), lenwatinib-ewerolimus (III, B), pazopanib (III, B), sunitynib (III, B) i tiwosanib (III, B). • W przypadku pacjentów, którzy otrzymali terapię TKI-VEGFR w pierwszej linii, zarówno niwolumab (jeśli jest dostępny i nie ma przeciwwskazań) (I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 5), jak i kabozantynib (I, A) wiążą się z korzyścią w zakresie OS. Aksytynib (II, B), ewerolimus (II, B) oraz lenwatinib-ewerolimus (II, B) również stanowią opcje terapeutyczne. • Belzutifan jest alternatywną opcją dla pacjentów, u których doszło do progresji choroby podczas terapii skojarzonej ukierunkowanej na VEGFR i PD-1 (III, B; zatwierdzony przez FDA, niezatwierdzony przez EMA). <u>Leczenie kolejnych linii:</u> • Można zalecić zastosowanie terapii inhibitorami kinazy VEGFR (III, B) lub belzutifanu (I, B; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA). • U pacjentów intensywnie leczonych wcześniej (po terapii ukierunkowanej na PD-1 i VEGFR) należy rozważyć zastosowanie belzutifanu zamiast ewerolimusu (I, B; zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA). • Ewerolimus pozostaje opcją dla pacjentów, którzy otrzymali terapię ukierunkowaną na PD-1 i VEGFR (II, C), ale preferowane są inne opcje terapeutyczne. Należy rozważyć zastosowanie ewerolimusu, gdy inne opcje (belzutifan, inne TKI VEGFR) nie są dostępne. • Stosowanie dalszej terapii ukierunkowanej na PD-(L)1 po progresji choroby podczas terapii pierwszego rzutu ukierunkowanej na PD-1 nie jest zalecane (I, D). Leczenie systemowe zaawansowanego i przerzutowego brodawkowego raka nerki • Kabozantynib jest preferowaną monoterapią pierwszego rzutu w przypadku zaawansowanego pRCC bez konieczności przeprowadzania dodatkowych badań molekularnych (II, B). • Lenwatinib w skojarzeniu z pembrolizumabem oraz kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem charakteryzują się wysokimi wskaźnikami odpowiedzi, jednak nie wykazano ich przewagi nad monoterapią. Można je rozważać jako alternatywę dla monoterapii (III, B). • Alternatywne opcje leczenia obejmują sunitynib (II, B) i pembrolizumab (III, B; niezatwierdzone przez EMA ani FDA). Savolitinib nie może być obecnie zalecany w przypadku guzów z mutacjami MET (II, D; niezatwierdzony przez EMA ani FDA); potrzebne są dane z badań randomizowanych. • Terapia drugiego rzutu może skupiać się na lekach, które nie były wcześniej stosowane (IV, C). Opcje obejmują kabozantynib (IV, C), sunitynib (IV, C), ewerolimus (IV, C) i pembrolizumab (IV, C; niezatwierdzony przez EMA ani FDA). U wybranych pacjentów można rozważyć BSC ze względu na brak danych dotyczących terapii systemowej (IV, C). Leczenie systemowe zaawansowanego i przerzutowego raka nerkowokomórkowego innego niż jasnokomórkowy i brodawkowy • Zaleca się włączenie pacjentów do badań klinicznych (IV, A). • W przypadku zaawansowanego chromofobowego RCC można stosować sunitynib (II, C), pazopanib (IV, C), lenwatinib w skojarzeniu z ewerolimusem (II, C; niezatwierdzone przez EMA ani FDA do leczenia pierwszego rzutu), ewerolimus (II, C; niezatwierdzony przez EMA ani FDA do leczenia pierwszego rzutu) oraz lenwatinib w skojarzeniu z pembrolizumabem (III, C). • W przypadku raka przewodów zbiorczych i RCC z niedoborem SMARCB1 zaleca się chemioterapię opartą na cisplatynie (III, C). Alternatywnymi opcjami są sunitynib (V, C), pazopanib (V, C) i kabozantynib (III, C). • Terapie oparte na ICI, w tym ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (III, A), aksytynib w skojarzeniu z pembrolizumabem (III, A), kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem (III, A) oraz lenwatinib w skojarzeniu z pembrolizumabem (III, A), są preferowane w przypadku zaawansowanego RCC o histologii sarkomatoidalnej (dominującej). Sunitynib (II, B) i pazopanib (V, C) są alternatywnymi opcjami dla pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii opartej na ICI. • Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem mogą być stosowane w zaawansowanym RCC z niedoborem hydratazy fumaranowej (III, B; niezatwierdzone przez EMA ani FDA). Obserwacja leczenia: Brak solidnych dowodów pozwalających sformułować zalecenia dotyczące częstotliwości badań obrazowych w ramach obserwacji pacjentów z przerzutowym lub zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Poziom dowodów:</i> <i>I – Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i> <i>II – Dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych badań randomizowanych, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności</i> <i>III – Dowody pochodzące z prospektywnych badań kohortowych</i> <i>IV – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych</i> <i>V – Dowody pochodzące z badań bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i> <i>Stopień zaleceń:</i> <i>A: Silne dowody na skuteczność i znacząca korzyść kliniczna; zdecydowanie zalecane</i> <i>B: Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale ograniczona korzyść kliniczna; ogólnie zalecane</i> <i>C: Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub niekorzystnymi skutkami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.); opcjonalne</i> <i>D: Umiarkowane dowody przemawiające przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane</i> <i>E: Silne dowody przemawiające przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystne wyniki, nigdy niezalecane</i>
EAU 2026 (Europa)	Leczenie systemowe zaawansowanego i przerzutowego jasnokomórkowego raka nerki - Nie należy proponować chemioterapii pacjentom z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (siła zalecenia: silne). <u>Leczenie pierwszej linii:</u> - Pacjentom z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami, z rokowaniem pośrednim lub niekorzystnym według klasyfikacji IMDC, należy zaproponować leczenie: niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem, lenwatinibem w skojarzeniu z pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem (siła zalecenia: silne). - Należy zaproponować pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem, lenwatinib w skojarzeniu z pembrolizumabem lub niwolumab i kabozantynib lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem / sunitynibem / pazopanibem w przypadku choroby o korzystnym rokowaniu według IMDC (siła zalecenia: słabe). - Pacjentom z dowolnym rokowaniem według klasyfikacji IMDC, którzy nie mogą otrzymywać lub nie tolerują leczenia opartego na ICI, należy zaproponować sunitynib lub pazopanib (siła zalecenia: silne). - Pacjentom z przerzutowym jasnokomórkowym rakiem nerki o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu według klasyfikacji IMDC, którzy nie mogą otrzymywać lub nie tolerują terapii ICI, należy zaproponować kabozantynib (siła zalecenia: silne). - Pacjenci, którzy z powodu działań niepożądanych nie otrzymali pełnej serii czterech dawek ipilimumabu, powinni kontynuować leczenie monoterapią niwolumabem, o ile jest to bezpieczne i możliwe. Ponowne rozpoczęcie terapii skojarzonej po przerwaniu leczenia z powodu działań niepożądanych wymaga wsparcia specjalisty (siła zalecenia: słabe). - Należy zaproponować terapię skojarzoną ICI w przypadku zaawansowanego RCC o cechach sarkomatoidalnych (siła zalecenia: silne). - W przypadku częściowej odpowiedzi lub stabilizacji choroby trwającej dłużej niż sześć miesięcy można rozważyć stosowanie przerywanego leczenia jednym lekiem z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF-TKI) (siła zalecenia: słabe). <u>Leczenie kolejnych linii:</u> - Nie należy stosować monoterapii ICI ani terapii skojarzonej u pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub w ciągu sześciu miesięcy po uzupełniającej terapii pembrolizumabem (siła zalecenia: słabe). - Stosowanie terapii systemowej w leczeniu przerzutowego ccRCC powinno być uporządkowane (siła zalecenia: silne). - Należy zaproponować kabozantynib lub inny inhibitor kinazy VEGF (VEGF-TKI) jako leczenie drugiego rzutu pacjentom opornym na niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, aksytynib w skojarzeniu z pembrolizumabem, kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem lub lenwatinib w skojarzeniu z pembrolizumabem (siła zalecenia: silne). - Zaleca się ustalenie kolejności stosowania leków, które nie były stosowane w terapii drugiego rzutu (niwolumab lub kabozantynib), w terapii trzeciego rzutu (siła zalecenia: słabe). - Należy zaproponować niwolumab lub kabozantynib pacjentom, którzy otrzymali w pierwszej linii wyłącznie terapię ukierunkowaną na VEGF (siła zalecenia: silne). - Leczenie po wystąpieniu progresji choroby może być uzasadnione, ale wymaga ścisłej kontroli i wsparcia ze strony wielodyscyplinarnego zespołu ekspertów (siła zalecenia: słabe). - Nie należy ponownie podawać leków z grupy ICI pacjentom, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych, bez fachowego doradztwa i wsparcia ze strony zespołu wielodyscyplinarnego (siła zalecenia: silne).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Nie należy stosować terapii skojarzonej z użyciem PD-L1 po wystąpieniu progresji choroby po terapii skojarzonej z użyciem ICI (siła zalecenia: słabe). • Należy rozważyć zastosowanie belzutifanu jako alternatywy dla ewerolimusu u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni w ramach terapii od drugiej do czwartej linii z powodu przerzutowego jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego (siła zalecenia: słabe). Leczenie systemowe zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki z cechami sarkomatoidalnymi: • Należy stosować terapię skojarzoną z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych w przypadku zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z przerzutami o budowie jasnokomórkowej i cechach sarkomatoidalnych (siła zalecenia: słabe). Leczenie systemowe zaawansowanego i przerzutowego brodawkowego raka nerki • Należy zaproponować kabozantynib pacjentom z pRCC (na podstawie badania klinicznego z randomizacją) (siła zalecenia: słabe). • Należy zaproponować lenwatynib w skojarzeniu z pembrolizumabem lub niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem pacjentom z pRCC (w oparciu o niewielkie badania jednoramienne) (siła zalecenia: słabe). Leczenie systemowe w przypadku chromofobowego i nieklasyfikowanego raka nerkowokomórkowego • Należy zaproponować sunitynib pacjentom z rakiem nie-jasnokomórkowym nerkowokomórkowym rakiem innym niż brodawkowy (siła zalecenia: słabe). • Należy zaproponować leczenie lenwatynibem w skojarzeniu z pembrolizumabem pacjentom z podtypami RCC innymi niż RCC chromofobowy (siła zalecenia: słabe). • Należy zaproponować leczenie kabozantynibem i niwolumabem pacjentom z podtypami raka nerkowokomórkowego innym niż rak chromofobowy (siła zalecenia: słabe). • Należy zaproponować leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem pacjentom z rakiem nerkowokomórkowym innym niż rak chromofobowy (siła zalecenia: słabe). <i>Poziom i rodzaj dowodów:</i> 1a – Dowody uzyskane z metaanalizy badań randomizowanych; 1b – Dowody uzyskane z co najmniej jednego badania z randomizacją; 2a – Dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego badania kontrolowanego bez randomizacji; 2b – Dowody uzyskane z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego; 3 – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i opisy przypadków; 4 – Dowody uzyskane z raportów komitetów ekspertów lub opinii albo doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów. Każde zalecenie powinno być ocenione jako "silne" lub "słabe" i uzasadnione poprzez wykorzystanie najsilniejszych, istotnych klinicznie danych.
NCCN 2025 (Stany Zjednoczone)	ZASADY LECZENIA SYSTEMOWEGO IV STOPNIA (M1 LUB NIERESEKCYJNY T4, M0) ORAZ NAWROTOWEGO RAKA NERKI <u>Leczenie pierwszej linii jasnokomórkowego raka nerki:</u> • Rokowanie korzystne: ○ Preferowane: ▪ aksytynib + pembrolizumab (kategoria 1); ▪ kabozantynib + niwolumab (kategoria 1); ▪ niwolumab + ipilimumab (kategoria 1); ▪ lenwatynib + pembrolizumab (kategoria 1); ○ Inne rekomendowane: ▪ aksytynib + awelumab; ▪ pazopanib; ▪ sunitynib; ▪ kabozantynib (kategoria 2B); ○ Przydatne w określonych okolicznościach: ▪ aktywny nadzór; ▪ aksytynib (kategoria 2B); • Rokowanie pośrednie / niekorzystne: ○ Preferowane: ▪ aksytynib + pembrolizumab (kategoria 1); ▪ kabozantynib + niwolumab (kategoria 1); ▪ niwolumab + ipilimumab (kategoria 1); ▪ lenwatynib + pembrolizumab (kategoria 1);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	▪ kabozantynib; ○ Inne rekomendowane: ▪ aksytynib + awelumab; ▪ pazopanib; ▪ sunitynib; ○ Przydatne w określonych okolicznościach: ▪ aksytynib (kategoria 2B); <u>Leczenie kolejnych linii jasnokomórkowego raka nerki:</u> • Pacjenci nieleczeni wcześniej immunoterapią: ○ Preferowane: ▪ brak; ○ Inne rekomendowane: ▪ aksytynib + pembrolizumab; ▪ kabozantynib; ▪ kabozantynib + niwolumab; ▪ ewerolimus / lenwatynib; ▪ niwolumab + ipilimumab; ▪ lenwatynib + pembrolizumab; ▪ niwolumab; ○ Przydatne w określonych okolicznościach: ▪ aksytynib; ▪ ewerolimus; ▪ lenwatynib; ▪ pazopanib; ▪ sunitynib; ▪ tiwozanib; ▪ belzutyfan (kategoria 2B); ▪ bewacyzumab (kategoria 2B); • Pacjenci wcześniej leczeni immunoterapią: ○ Preferowane: ▪ brak; ○ Inne rekomendowane: ▪ aksytynib; ▪ belzutyfan – dla pacjentów, którzy otrzymali inhibitor PD-1 i PD-L1 oraz inhibitora VEGF-TKI; ▪ kabozantynib; ▪ ewerolimus / lenwatynib; ▪ tiwozanib; ○ Przydatne w określonych okolicznościach: ▪ ewerolimus; ▪ niwolumab + ipilimumab; ▪ lenwatynib; ▪ pazopanib; ▪ sunitynib; ▪ aksytynib + pembrolizumab (kategoria: 2B); ▪ bewacyzumab (kategoria: 2B); ▪ kabozantynib + niwolumab (kategoria: 2B); ▪ lenwatynib + pembrolizumab (kategoria: 2B); <u>Leczenie systemowe raka nerki innego niż jasnokomórkowy:</u> ○ Preferowane: ▪ badania kliniczne; ▪ kabozantynib; ▪ kabozantynib + niwolumab; ▪ lenwatynib + pembrolizumab; ○ Inne rekomendowane: ▪ erlotynib + bewacyzumab – dla wybranych pacjentów z zaawansowanym brodawkowatym rakiem nerkowokomórkowym, w tym z dziedziczną miesakowatością gładkokomórkową i rakiem nerkowokomórkowym (HLRCC);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	▪ ewerolimus / lenwatynib; ▪ niwolumab; ▪ pembrolizumab; ▪ sunitynib ○ Przydatne w określonych okolicznościach: ▪ aksytynib; ▪ ewerolimus; ▪ ewerolimus + bewacyzumab; ▪ niwolumab + ipilimumab (kategoria: 2B); Poziom dowódów: Kategoria 1 – oparte na wysokiej jakości dowodach naukowych (≥1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośnie konsensus (≥85% poparcia panelu) o tym, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2A – oparte na dowodach niższego poziomu, jednogłośnie konsensus (≥85% poparcia panelu) o tym, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2B – oparte na dowodach niższego poziomu, konsensus (≥50%, ale <85% poparcia panelu) o tym, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 3 – oparte na dowodach każdego poziomu, istotny brak zgodności o tym, czy interwencja jest odpowiednia. Kategorie Preferencji: Preferowane – interwencje oparte na przeważającej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach naukowych, a w stosownych przypadkach także na przystępności cenowej. Inne rekomendowane – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych; albo znacznie mniej przystępne cenowo przy podobnych wynikach. Przydatne w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być wykorzystane dla wybranych populacji pacjentów (zdefiniowanych w zaleceniu).
ASCO 2023 ASCO 2022 (Stany Zjednoczone)	Leczenie zaawansowanego i przerzutowego jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego <u>Leczenie pierwszej linii:</u> • Wszyscy pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym typu jasnokomórkowego, którzy wymagają leczenia systemowego w ramach terapii pierwszego rzutu, powinni zostać poddani stratyfikacji ryzyka na grupy: korzystną (0), pośrednią (1–2) i niekorzystną (3–1) według klasyfikacji IMDC. Pacjentom z chorobą o ryzyku pośrednim lub niekorzystnym należy zaproponować leczenie skojarzone dwoma inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI; tj. ipilimumabem i niwolumabem) lub ICI w skojarzeniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (TKI-VEGFR) (Typ: Oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: Wysoka; Siła rekomendacji: Silna). • Pacjentom z chorobą o korzystnym rokowaniu, którzy wymagają leczenia systemowego, można zaproponować terapię opartą na ICI w skojarzeniu z TKI-VEGFR (Typ: oparte na dowodach naukowych, korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silne). • Wybranych pacjentom z przerzutowym ccRCC otrzymującym leczenie systemowe w ramach terapii pierwszego rzutu, w tym pacjentom z chorobą o korzystnym ryzyku lub z pewnymi współistniejącymi problemami zdrowotnymi, można zaproponować monoterapię TKI-VEGFR lub ICI (Typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silne). • W ramach leczenia systemowego pierwszego rzutu u pacjentów z ccRCC można rozważyć zastosowanie wysokich dawek interleukiny-2 (Typ: oparte na dowodach, korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: słabe). • Nie zaleca się stosowania terapii preparatem ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem i kabozantynibem u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Pacjenci zainteresowani terapią trójkową powinni wziąć udział w badaniu klinicznym (Typ: oparte na dowodach; szkody przewyższają korzyści [szkody związane ze stosowaniem ipilimumabu+niwolumabu+kabozantynibu przewyższają korzyści]; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silne). <u>Leczenie drugiej i kolejnych linii:</u> • Pacjentom, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia samym inhibitorem kinazy VEGFR (TKI), należy zaproponować niwolumab lub kabozantynib (Typ: oparte na dowodach naukowych, korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silne). • Pacjentom, u których nastąpiła progresja choroby podczas immunoterapii skojarzonej (np. niwolumab i ipilimumab), należy zaproponować inhibitor kinazy VEGFR (Typ: oparte na konsensusie, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silne). • Pacjentom, u których nastąpiła progresja choroby po wstępnej terapii łączącej inhibitor kinazy VEGFR (TKI-VEGFR) z ICI, można zaproponować alternatywny inhibitor kinazy VEGFR (VEGFR-TKI) w monoterapii (Typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silne). • Pacjentom poddanym immunoterapii, u których występuje ograniczony postęp choroby (np. postęp w jednym miejscu), można zaproponować terapię miejscową (radioterapię, ablację termiczną i wycięcie) i kontynuować immunoterapię (Typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: słabe).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Leczenie systemowe zaawansowanego jasnowłokomórkowego raka nerki z cechami sarkomatoidalnymi: Pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym o cechach sarkomatoidalnych powinni otrzymać w pierwszej linii leczenia skojarzone oparte na ICI (ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem lub alternatywnie ICI w skojarzeniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI)) (Typ: oparte na dowodach naukowych, korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silne). <i>Jakość dowodów:</i> Wysoka – duża pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu. Umiarkowana – umiarkowana pewność oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że znacznie się od niego różni. Niska – pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu. Bardzo niska – bardzo mała pewność co do oszacowania efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego efektu. Siła zalecenia: Silne – w zaleceniach dotyczących podjęcia działania pożądane skutki tego działania przeważają nad jego niepożądanymi skutkami. W zaleceniach odradzających podjęcie działania niepożądane skutki tego działania przeważają nad jego pożądanymi skutkami. Wszyscy lub prawie wszyscy świadomi tej kwestii ludzie podjęliby zalecany wybór, czy to za, czy przeciw podjęciu działania. Warunkowe/Słabe – w zaleceniach dotyczących interwencji pożądane skutki prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność. W zaleceniach przeciwko interwencji skutki niepożądane prawdopodobnie przeważają nad skutkami pożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność. Większość osób dobrze poinformowanych wybrałaby zalecany sposób postępowania, ale znaczna część by tego nie zrobiła.
SITC 2026 (międzynarodowe)	Immunoterapia w leczeniu raka nerkowokomórkowego <u>Immunoterapia wcześniej nieleczonego jasnowłokomórkowego raka nerkowokomórkowego:</u> - W przypadku pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym o cechach sarkomatoidalnych preferowanym leczeniem jest ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (Jakość dowodów: 1). - W przypadku pacjentów, u których rozważa się zastosowanie immunoterapii, wykazano, że cztery schematy (niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem, niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem, pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem) wykazały poprawę OS. Wobec braku bezpośrednich porównań <i>head-to-head</i> zaleca się stosowanie dowolnej z tych opcji (Jakość dowodów: 1). - W przypadku pacjentów z przerzutowym RCC, którzy nie byli wcześniej leczeni, należy zachęcać do udziału w badaniach klinicznych. <u>Immunoterapia kolejnej linii jasnowłokomórkowego raka nerkowokomórkowego:</u> - W przypadku pacjentów z opornym na ICI przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym zaleca się schemat oparty na TKI lub belzutyfan (po wcześniejszym leczeniu TKI) (poziom dowodów: 3). Jeśli pacjent był wcześniej leczony skojarzeniem ICI i TKI, należy wybrać leczenie innym TKI. Nie ma potwierdzonej korzyści z sekwencyjnego stosowania leków anty-PD-(L)1 u pacjentów z wcześniej leczonym przerzutowym RCC. - W przypadku pacjentów z wcześniej leczonym przerzutowym RCC należy zachęcać do udziału w badaniach klinicznych. W kilku badaniach III fazy jednoznacznie wykazano, że u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których doszło do progresji choroby podczas wcześniejszej terapii z zastosowaniem ICI, leczenie ICI w skojarzeniu z inhibitorem VEGFR-TKI nie przynosi żadnych korzyści. Pacjenci, u których wystąpiła oporność na terapię ICI pierwszego rzutu, mogą być leczeni schematem opartym na TKI, a u pacjentów opornych na TKI można rozważyć zastosowanie belzutyfanu w ramach terapii kolejnego rzutu. <u>Immunoterapia wcześniej nieleczonego niejasnowłokomórkowego raka nerkowokomórkowego:</u> - W przypadku pacjentów z nie-ccRCC, którzy nie byli wcześniej leczeni, zaleca się włączenie do badania klinicznego, jeśli jest to możliwe. <u>Leczenie inhibitorami punktów kontrolnych (ICI) w przypadku raka nerkowokomórkowego:</u> - W przypadku pacjentów poddawanych immunoterapii z powodu przerzutowego raka nerkowokomórkowego najlepsze dostępne dowody przemawiają za 2-letnim okresem leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (ICI) (poziom dowodów: 2); jednakże leczenie można kontynuować dłużej niż 2 lata, dostosowując je indywidualnie do potrzeb pacjenta (poziom dowodów: 3). <i>Jakość dowodów:</i> 1 – przeglądy systematyczne lub metaanalizy; 2 – badanie RCT lub badanie obserwacyjne o spektakularnym efekcie; 3 – nierandomizowane badanie z grupą kontrolną lub badanie follow-up; 4 – seria przypadków, badanie kliniczno-kontrolne lub historyczne badanie kontrolne; 5 – mechanizm-based reasoning.

RCC – rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*); TKI-VEGFR – inhibitor kinazy tyrozynowej działający na naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. *tyrosine kinase inhibitor, vascular endothelial growth factor receptor*); ECOG – ang. *Eastern*

Cooperative Oncology Group; ccRCC – jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. *clear cell renal cell carcinoma*); ICI – Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *Immune checkpoint inhibitors*); pRCC – brodawkowaty rak nerki (ang. *papillary renal cell carcinoma*); BSC – najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*); EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); FDA – Agencja Leków i Żywności (ang. *Food and Drug Administration*); HLRCC – dziedziczne mięśniaki gładkokomórkowe i rak nerkowokomórkowy (ang. *hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer*).

3.5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych, w tym Konsultanta Krajowego i Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej. Otrzymano 2 opinie eksperckie od: dr hab. n. med. Jakuba Kucharza, prof. NIO-PIB oraz dr n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej.

W opinii prof. Jakuba Kucharza do możliwości wstrzymania leczenia wg proponowanych zmian w programie lekowym B.10. i w katalogu chemioterapii, kwalifikować się będzie 5–15% pacjentów leczonych TKI oraz 20–25% pacjentów leczonych ICI. W zakresie wpływu proponowanych zmian na czas leczenia, ekspert wskazał, iż *„zmiana pozwoli na skrócenie czasu ekspozycji na leczenie u części chorych. Dotyczy to przede wszystkim chorych otrzymujących ICI, którzy uzyskali głęboką i trwałą odpowiedź na leczenie. Nie należy spodziewać się wydłużenia leczenia – wznowienie będzie dotyczyło wyłącznie chorych z progresją. W mojej ocenie czas aktywnego leczenia w populacji kwalifikującej się do przerwy może ulec redukcji o ok. 25–40% dla ICI oraz ok. 10–15% dla monoterapii TKI”*. Ponadto w opinii prof. Kucharza *„zmiany powinny zmniejszyć koszty płatnika z uwagi na znaczną redukcję kosztów związanych z lekami oraz pewną redukcję kosztów leczenia potencjalnych powikłań. Szacuję, że w przypadku chorych otrzymujących ICI może być to ok. 20–30%, w przypadku TKI ok. 15%”*.

Dr Wiesław Bal wskazał natomiast, iż do możliwości wstrzymania leczenia wg proponowanych zmian w programie lekowym B.10. i w katalogu chemioterapii, kwalifikować się będzie 30% pacjentów leczonych TKI oraz 15% pacjentów leczonych ICI. W zakresie wpływu proponowanych zmian na czas leczenia, ekspert ocenił, iż *„przerwy (związane z regresją choroby) w leczeniu TKI nie są powszechną praktyką z uwagi na zależność efektu leczenia od stałego podawania leku (nawet w zredukowanych dawkach). Dla tej grupy pacjentów czas leczenia danym lekiem ulegnie wydłużeniu ale – wg mnie – nieznacznie. Przerwy w leczeniu inhibitorami punktów kontrolnych są stosowane znacznie częściej. W tej grupie czas leczenia danym lekiem ulegnie znaczącemu wydłużeniu”*. W opinii Konsultanta Wojewódzkiego proponowane zmiany w programie lekowym B.10 oraz w katalogu chemioterapii wpłyną na obniżenie kosztów leczenia ICI o ok. 10–15%, a także nie zmienią kosztów leczenia TKI.

Szczegóły opinii przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 9. Zestawienie otrzymanych opinii eksperckich

Ekspert	dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego	dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
1. Liczba pacjentów rocznie, u których oceniana technologia byłaby stosowana po wprowadzeniu zmian w programie lekowym oraz katalogu chemioterapii: - Dorośli pacjenci z uogólnionym rakiem nerki, którzy kwalifikują się do <u>wznowienia leczenia po stwierdzeniu progresji/nawrotu choroby, po uprzednim zaprzestaniu leczenia w wyniku uzyskania całkowitej lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi</u>, z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (ICI), tj.: - niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (leczenie I linii), - niwolumabem w skojarzeniu z kabozatynibem (leczenie I linii) - niwolumabem (leczenie II linii), - niwolumabem (leczenie III linii). - Dorośli pacjenci z uogólnionym rakiem nerki, którzy kwalifikują się do <u>wznowienia leczenia po stwierdzeniu progresji/nawrotu choroby, po uprzednim zaprzestaniu leczenia w wyniku uzyskania całkowitej lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi</u>, z wykorzystaniem: - aksytynibu, - ewerolimusu, - pazopanibu, - sunitynibu, - sorafenibu.	40 (szacunek własny). 20 (szacunek własny).	1300 (szacunki własne) 600 (szacunku własne)
2. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby: Punkt końcowy (minimalna istotnie kliniczna różnica)	- Czas wolny od leczenia (czasu wolnego od leczenia powyżej 3–6 miesięcy bez leczenia i bez progresji). - Ponowna kontrola choroby po wznowieniu leczenia (u ponad 50% chorych).	- Czas od progresji choroby (PFS): 3 mies. - Czas do zgonu spowodowanego nowotworem (cancer related OS): 6 mies.
3. Jak, w Państwa opinii, proponowana zmiana dotycząca możliwości wstrzymania leczenia (inhibitorami kinaz tyrozynowych i inhibitorami punktu kontrolnego) wpłynie na łączny czas leczenia tymi lekami w porównaniu do obecnej praktyki (leczenia do momentu progresji choroby wg zapisów obecnego PL)? Czy w Państwa opinii czas leczenia ulegnie	W mojej ocenie zmiana pozwoli na skrócenie czasu ekspozycji na leczenie u części chorych. Dotyczy to przede wszystkim chorych otrzymujących ICI, którzy uzyskali głęboką i trwałą odpowiedź na leczenie. Nie należy spodziewać się wydłużenia leczenia – wznowienie będzie dotyczyło wyłącznie chorych z progresją. W mojej ocenie czas aktywnego leczenia	Przerwy (związane z regresją choroby) w leczeniu TKI nie są powszechną praktyką z uwagi na zależność efektu leczenia od stałego podawania leku (nawet w zredukowanych dawkach). Dla tej grupy pacjentów czas leczenia danym lekiem ulegnie wydłużeniu ale – wg mnie – nieznacznie.

Ekspert	dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego	dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
zmianie (wydłużeniu lub skróceniu)? Jeśli tak, proszę o oszacowanie czasu trwania terapii po wprowadzeniu proponowanych zmian lub podanie źródeł danych mogących pomóc oszacować ww. różnicę w czasach leczenia.	<i>w populacji kwalifikującej się do przerwy może ulec redukcji o ok. 25-40% dla ICI oraz ok. 10-15% dla monoterapii TKI.</i>	<i>Przerwy w leczeniu inhibitorami punktów kontrolnych są stosowane znacznie częściej. W tej grupie czas leczenia danym lekiem ulegnie znaczącemu wydłużeniu.</i>
4. Jaki, w Państwa opinii, odsetek pacjentów będzie się kwalifikował do możliwości wstrzymania leczenia wg proponowanych zmian w PL B.10, tzn. ilu pacjentów leczonych: a. inhibitorami kinaz tyrozynowych osiągnie całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) po upływie 6 miesięcy leczenia; b. inhibitorami punktu kontrolnego układu immunologicznego osiągnie całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) po okresie 2 lat leczenia.	a. <i>Uwzględniając chorych z częściową odpowiedzią na leczenie ok. 5-15% (głównie chorzy z grupy o rokowaniu korzystnym wg IMDC)</i> b. <i>W mojej ocenie może być do ok. 20-25% chorych</i>	a. <i>30% - Nie z powodu nieosiągnięcia PR ale z powodu obawy o szybką progresję.</i> b. <i>Wg mnie ok 15 %</i> <i>PFS badania Check-Mate 214 - ok 30% chorych pozostaje bez progresji po 24 mcach obserwacji. Reszta chorych nie będzie chciała zrezygnować</i>
5. Czy w przypadku wprowadzenia proponowanych zapisów zmian w programie lekowym oraz katalogu chemioterapii, w zakresie wstrzymania leczenia po potwierdzeniu całkowitej/ bardzo dobrej częściowej odpowiedzi, częstotliwość monitorowania pacjentów ulegnie zmianie? Jeśli tak, proszę o oszacowanie jaka będzie częstotliwość wykonywania badań w grupach pacjentów, którzy byli leczeni: a. inhibitorami kinaz tyrozynowych b. inhibitorami punktu kontrolnego układu immunologicznego	a. <i>W przypadku chorych otrzymujących TKI interwał w trakcie przerwy powinien wynosić 3-4 miesiące z uwagi na niskie prawdopodobieństwo trwałej odpowiedzi</i> b. <i>W przypadku chorych leczonych ICI interwał w trakcie przerwy powinien początkowo wynosić 3 miesiące, następnie przy braku progresji może ulec wydłużeniu do 6 miesięcy</i>	a. <i>Częstotliwość kontroli wyznaczają zapisy programu i katalogu – więc są znane.</i> <i>Tam gdzie nie wyznaczają, kontrolę pozostaną bez zmian</i> b. <i>Częstotliwość kontroli wyznaczają zapisy programu i katalogu. W opinii wielu chorych TK z kontrastem co 3 miesiące jest gorsze od przyjmowania niwolumabu i wykonania TK co 6 mcy.</i>
6. Czy w Państwa opinii proponowane zmiany w PL B.10 i katalogu chemioterapii zwiększą/zmniejszą koszty leczenia pojedynczego pacjenta, ponoszone przez płatnika publicznego na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych lub inhibitorami punktu kontrolnego? Jeśli tak proszę o próbę oszacowania procentowej wielkości tej zmiany.	<i>Zmiany powinny zmniejszyć koszty płatnika z uwagi na znaczną redukcję kosztów związanych z lekami oraz pewną redukcję kosztów leczenia potencjalnych powikłań. Szacuję, że w przypadku chorych otrzymujących ICI może być to ok. 20-30%, w przypadku TKI ok. 15%. Koszty monitorowania pozostają na zbliżonym poziomie jak w przypadku chorych otrzymujących leczenie ciągłe</i>	<i>W zakresie ICI obniżają koszty – ok 10–15%</i> <i>W zakresie TKI – nie zmieniają kosztów</i>
7. Czy wg Państwa wprowadzenie zmiany zapisu w punkcie 2 kryteriów kwalifikacji do leczenia niwolumabem pomiędzy II linią leczenia a III linią leczenia jest zasadne? Różnicę (pogrubiony tekst) pomiędzy zapisami kryteriów w proponowanym programie lekowym przedstawiono w tabeli poniżej.	<i>Proponuję ujednolicenie zapisów. Chorzy, którzy w przeszłości otrzymali adjuwantową immunoterapię i w przypadku nawrotu choroby >12 miesięcy od jej zakończenia zostali zakwalifikowani do I linii leczenia z zastosowaniem TKI w monoterapii powinni móc otrzymać niwolumab w II lub III linii leczenia</i>	<i>Nie jest zasadne</i>

Ekspert		dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego	dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
II linia leczenia	III linia leczenia		
1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii niwolumabem: 2) brak wcześniejszego leczenia uogólnionego raka inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD L1, anty-CTLA4) lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej;	1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii niwolumabem: 2) brak wcześniejszego leczenia uogólnionego raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego o aktywności anty-PD-1/ PD L1, anty-CTLA4 (w tym leczenia adiuwantowego) lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej;		
8. Czy u chorych na raka nerkowokomórkowego, u których do nawrotu dochodzi po czasie 6–12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej, ponowne zastosowanie schematów opartych na inhibitorach punktów kontroli immunologicznej (ICI), w tym w skojarzeniu z TKI anty-VEGF lub w ramach podwójnej immunoterapii (ICI+ICI), przy uwzględnieniu kategorii rokowniczej wg skali IMDC oraz indywidualnej charakterystyki chorego, może prowadzić do istotnego klinicznie wydłużenia czasu wolnego od progresji / nawrotu w porównaniu z obecnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi?		Brak odpowiedzi na pytanie.	<i>Tak.</i> <i>W pierwszej linii (tylko chorzy z grupy pośredniego ryzyka) może to być TKI+ICI lub Nivo+IPI.</i> <i>W drugiej i kolejnych liniach może być to nivolumab w monoterapii – brak danych</i>
9. Czy u chorych na raka nerkowokomórkowego, u których do nawrotu choroby dochodzi po upływie ponad 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej, ponowne zastosowanie schematów opartych na immunoterapii, w tym w skojarzeniu z TKI anty-VEGF lub w ramach podwójnej immunoterapii (ICI+ICI), przy uwzględnieniu kategorii rokowniczej wg skali IMDC oraz indywidualnej charakterystyki chorego, może prowadzić do istotnego klinicznie wydłużenia czasu wolnego od progresji / nawrotu w porównaniu z obecnie stosowanymi opcjami terapeutycznymi?		<i>Z uwagi na mechanizm działania ICI chorzy z progresją/nawrotem > 12 miesięcy powinni być kwalifikowani do leczenia według zasad ogólnych dla choroby zaawansowanej (niezależnie od wcześniejszego zastosowania leczenia uzupełniającego)</i>	<i>Tak.</i> <i>W pierwszej linii (tylko chorzy z grupy pośredniego ryzyka) może to być TKI+ICI lub Nivo+IPI.</i> <i>W drugiej i kolejnych liniach może być to nivolumab w monoterapii – brak danych</i>

Ekspert	dr hab. n. med. Jakub Kucharz, prof. NIO-PIB Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego	dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
10. Czy istnieją podgrupy chorych na raka nerkowokomórkowego, u których ponowne zastosowanie immunoterapii inhibitorami punktów kontroli immunologicznej (ICI) w ramach strategii sekwencyjnej nie jest klinicznie uzasadnione (np. u których do nawrotu choroby doszło w czasie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej)?	<i>Zasadniczo ponowne zastosowanie ICI w tej grupie chorych nie jest uzasadnione klinicznie. Wyjątek stanowią chorzy z obecnością odróżnicowania sarcomatoid/rhabdoid – w tej grupie chorych powinna być możliwość zastosowania skojarzenia ipilimumabu z nivolumabem niezależnie od czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia/zakończenia immunoterapii uzupełniającej (również chorzy z progresją w trakcie immunoterapii uzupełniającej)</i>	<i>Ponieważ w pierwszej linii potencjalne leczenie to TKI+ICI lub Nivo+IPI nie ma takiego problemu</i>
11. Jakiego wzrostu liczby pacjentów chorych na raka nerkowokomórkowego objętych refundowaną immunoterapią inhibitorami punktów kontroli immunologicznej (ICI) można się spodziewać w 1., 2., oraz 3. roku po wdrożeniu strategii sekwencyjnego ponownego stosowania ICI, w porównaniu z aktualnie obowiązującym zakresem refundacji oraz w jakim horyzoncie czasowym można oczekiwać stabilizacji liczby pacjentów objętych refundowaną immunoterapią?	<i>Ok. 5% w pierwszym roku, ok. 8% w drugim roku, ok. 10% w trzecim roku, bez dalszego wzrostu w kolejnych latach</i>	<i>Można przyjąć: wg aktualnych zapisów programu lekowego ok 40% chorych leczonych adjuwantowo pembrolizumabem</i>
12. Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania wynikające z wprowadzenia zmian w programie lekowym i katalogu chemioterapii?	<i>Nie widzę ryzyka nadużyć/niewłaściwego zastosowania</i>	<i>Nie</i>
13. Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	• El Zarif T, Semaan K, Xie W, et al. First-line Systemic Therapy Following Adjuvant Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: An International Multicenter Study. <i>Eur Urol.</i> 2024;86(6):503-512. doi:10.1016/j.eururo.2024.07.016 • Grünwald V, Bex A, Rottey S, et al. Current status of adjuvant immunotherapy and relapse management in renal cell carcinoma: Insights from a European delphi study. <i>Eur J Cancer.</i> 2025;225:115569. doi:10.1016/j.ejca.2025.115569	<i>NCCN ESMO</i>

Dodatkowo do przedmiotowego zlecenia MZ dołączono opracowanie zawierające uzgodnienia ekspertów działających w strukturze Stowarzyszenia Polska Grupa Raka Nerki (PGRN), które dotyczą sekwencyjnego zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów anty-PD1/PD-L1 lub anty-CTLA4 w leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego (z pominięciem przypadków zachorowań na raka z kanalików zbiorczych). W opracowaniu przedstawiono następujące przesłanki uzasadniające i nieuzasadniające sekwencyjne stosowanie immunoterapii.

Przesłanki uzasadniające:

- 1. Istnieje potrzeba rozwiązania specyficznego i istotnego problemu klinicznego, który zyskuje na znaczeniu wraz z rozpowszechnianiem się efektywnej immunoterapii. Problem jest niezwykle istotny u chorych, którzy otrzymali immunoterapię uzupełniającą, u których wystąpił nawrót choroby, co może dotyczyć około 30% przypadków [20].*
Po pierwsze – stosowanie uzupełniającej immunoterapii po skutecznie przeprowadzonym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia stereotaktyczna [stereotactic body radiotherapy; SBRT]) ogranicza obecnie możliwości wykorzystania leków z grupy ICI na każdym etapie leczenia choroby uogólnionej.
Po drugie – w sytuacji już stwierdzonego rozsiewu u chorych poddanych uprzednio immunoterapii uzupełniającej – opcje postępowania zostają ograniczone do leków antyangiogennych i /lub anty-proliferacyjnych ukierunkowanych molekularnie (TKI lub inhibitor mTOR) [13].
- 2. Wyniki badań farmakokinetycznych i oceny wysycenia PD-1 po uprzednim zastosowaniu immunoterapii wskazują na zależność między czasem od ostatniej ekspozycji na leki z grupy ICI i zmniejszeniem ekspresji PD1. Zależność zaobserwowano w przypadku jednorazowego podania przeciwciała o aktywności anty-PD1 i powtarzających się dawek [21]. Według SITC (Society for Immunotherapy of Cancer) dostępne dane dla NIW (p/ciało anty-PD1) mówią, że zajęcie receptorów zaczyna spadać 2–3 miesiące od podania ostatniej dawki leku [22]. U chorych, którzy otrzymali dawki wielokrotne, NIW zajmował 70% receptorów PD-1 na limfocytach T po 2 miesiącach od zakończenia leczenia i pozostawał związany z 40% receptorów przez około 9 miesięcy. Nieobecność zajęcia receptora obserwowano po roku od przyjęcia ostatniej dawki.*
- 3. W leczeniu adiuwantowym współcześnie stosujemy monoterapię inhibitorem o aktywności anty PD-1 (PEM), a podczas leczenia 1L w rozsiewie mamy możliwość eskalacji do schematów dwulekowych o aktywności anty PD-1 i anty-CTLA-4 (NIW + IPI) lub leczenia skojarzonego (ICI) z lekiem ukierunkowanym molekularnie (TKI).*
Z punktu widzenia mechanizmu działania terapia skojarzona w przypadku pierwszym moduluje fazę wzbudzenia odpowiedzi immunologicznej w węzłach chłonnych i fazę efektorową w mikrośrodku guza, hamuje czynność limfocytów regulatorowych i zwiększa intensywność nacieku limfocytarnego w obrębie tkanki nowotworowej. W teorii dodanie leku anty-CTLA-4 do anty-PD- 1 może przełamać oporność na immunoterapię jednolekową [23]. W przypadku drugim wykorzystujemy immunomodulację ICI i efekt antyangiogeny, antyproliferacyjny oraz immunomodulujący leku ukierunkowanego molekularnie.
- 4. Strategia zastosowania leku z grupy ICI w nawrocie z rozsiewem mimo zastosowania uprzedniej immunoterapii uzupełniającej jest z powodzeniem stosowana w leczeniu chorych na czerniaka skóry [24].*
- 5. Analizy retrospektywne dotyczące leczenia systemowego 1L w rozsiewie raka nerkowokomórkowego z wykorzystaniem TKI i/lub ICI wskazują, iż immunoterapia ponownie zastosowana w przypadku nawrotu choroby nowotworowej – pomimo zakończenia immunoterapii adiuwantowej jest wartościową opcją terapeutyczną [25].*
- 6. Autorzy rekomendacji amerykańskich (NCCN [National Comprehensive Cancer Network]) z 2025 roku dostrzegają możliwość ponownego zastosowania immunoterapii w postaci monoterapii lub leczenia skojarzonego u wyselekcjonowanych chorych z rakiem nerkowokomórkowym w IV stopniu zaawansowania klinicznego lub nawrotem choroby po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z uwzględnieniem schematów zawierających AKS+PEM, KAB+NIW, NIW+IPI, LEN+PEM [26].*
- 7. Autorzy wytycznych SITC 2019 rekomendują rozważenie ponownego stosowania leków z grupy ICI po wystąpieniu progresji w trakcie lub po wcześniejszej immunoterapii adiuwantowej. Nie zalecają natomiast stosowania NIW+IPI u chorych z progresją po leczeniu 1L z udziałem ICI w skojarzeniu z TKI [22].*
- 8. Zgodnie z rekomendacjami ASCO (American Society of Clinical Oncology) z 2022 roku, u chorych z oligoprogresją choroby nowotworowej w trakcie immunoterapii z wykorzystaniem leków z grupy ICI należy rozważyć kontynuację immunoterapii wraz z terapią miejscową (radioterapia, ablacja termiczna*

lub chirurgia). Natomiast u chorych po progresji w ramach skojarzonego leczenia złożonego z ICI lub anty-VEGFR i ICI, nie zaleca się wznowienia immunoterapii [27].

Przesłanki nieuzasadniające:

9. Dostępne dane kliniczne pochodzące z prospektywnych badań klinicznych z losowym doбором próby (CONTACT 03, TiNivo) [17,18,19] wskazują, że sekwencyjne stosowanie leków z grupy ICI w leczeniu chorych z rozsiewem raka nerkowokomórkowego nie jest zasadne.
10. Dane stanowiące argument przemawiający za stosowaniem immunoterapii po lekach z grupy ICI pochodzą z nieinterwencyjnych oraz retrospektywnych analiz przeprowadzonych na małych i heterogennych populacjach chorych, co stanowi o mniejszej wartości dowodu naukowego.
11. Polskie i europejskie rekomendacje [2,3] krytycznie odnoszą się do strategii ponownego wykorzystania ICI po niepowodzeniu uprzednio zastosowanej immunoterapii. W szczególności:
 - zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) i PTU (Polskie Towarzystwo Urologiczne) z 2024 roku, wśród chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii;
 - wytyczne ESMO (European Society of Medical Oncology) z 2024 roku wskazują, że u chorych na zaawansowanego lub rozsianego jasnokomórkowego raka nerki po progresji w ramach 1L leczenia anty-PD-1/PD-L1, powtórna terapia lekami z tej grupy nie jest zalecana, gdyż może to okazać się potencjalnie niebezpieczne dla chorych. Przy czym w/w nie odnoszą się specyficznie do opcji zastosowania ICI po niepowodzeniu uprzedniej immunoterapii uzupełniającej.
12. Koszty strategii dla systemu finansowania i budżetu Ministerstwa Zdrowia RP. Po uwzględnieniu powyższych zapisów oraz danych z prospektywnego badania klinicznego KN 564 należy przyjąć, że wprowadzone zmiany spowodują wzrost liczby osób objętych refundowaną immunoterapią na etapie rozsiewu o około 10% na przestrzeni kolejnych 2 lat, 12% na przestrzeni kolejnych 3 lat.

Uzgodnienia Stowarzyszenia Polska Grupa Raka Nerki (PGRN)

1. Zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem leków z grupy ICI u chorych po progresji w ramach immunoterapii skojarzonej (2 leki ICI lub lek anty-VEGFR-TKI + lek ICI) nie jest zalecane w postępowaniu u chorych na uogólnionego raka nerkowokomórkowego.
2. U chorych, u których do nawrotu nowotworu dochodzi po czasie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii. Rekomendowane jest zastosowanie leków ukierunkowanych molekularnie.
3. U chorych, u których do nawrotu nowotworu dochodzi po czasie 6–12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej można rozważyć stosowanie schematów z udziałem leku z grupy ICI z TKI anty-VEGF albo podwójną immunoterapię (ICI+ICI) - z uwzględnieniem kategorii rokowniczej według skali IMDC i charakterystyki chorych (w tym – histologii guza, w szczególności obecności utkania sarkomatoidalnego / rhabdoidnego, dynamiki choroby, obecności i nasilenia objawów niepożądanych oraz tolerancji wcześniejszej immunoterapii).
4. U chorych, u których do nawrotu nowotworu dochodzi po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej można rozważyć stosowanie schematów z udziałem podwójnej immunoterapii (ICI+ICI) lub skojarzenia ICI z inhibitorem VEGF - z uwzględnieniem kategorii rokowniczej według skali IMDC i charakterystyki chorych ((w tym – histologii guza, w szczególności obecności utkania sarkomatoidalnego / rhabdoidnego, dynamiki choroby, obecności nasilenia objawów niepożądanych oraz tolerancji wcześniejszej immunoterapii).
5. U chorych z utkaniem sarkomatoidalnym lub rhabdoidnym zasadnym jest rozważenie zastosowania podwójnej immunoterapii (ICI+ICI) w rozsiewie raka nerkowokomórkowego pomimo niepowodzenia immunoterapii adiuwantowej niezależnie od czasu ujawnienia się tego nawrotu.
6. U chorych, u których w pierwszej linii leczenia choroby rozsianej nie stosowano schematów skojarzonych ICI lub ICI+TKI z powodu wcześniejszej immunoterapii uzupełniającej możliwe jest zastosowanie IO w drugiej i trzeciej linii w przypadku progresji leczenia TKI, jeżeli nastąpiła w czasie nie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia pooperacyjnej immunoterapii.

4. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

4.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ponownego zastosowania substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego oraz chemioterapii, w leczeniu zaawansowanego raka nerki, dokonano przeszukiwania w bazie informacji medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Ponadto korzystano z wyszukiwarek internetowych (przegląd niesystematyczny), a także z referencji włączonych do analizy dowodów naukowych. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 11.05.2026 r.

Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do niniejszego przeglądu.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki, u których zastosowano ponowne leczenie z wykorzystaniem ICI po nawrocie po leczeniu adjuwantowym z wykorzystaniem pembrolizumabu. Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerki, u których zastosowano przerwę w leczeniu wyniku uzyskania odpowiedzi, a następnie wznowienie leczenia w wyniku nawrotu choroby	Inna niż wskazana w kryteriach włączenia
Interwencja	Substancje czynne finansowane w ramach programu lekowego B10.: • kabozantynib; • niwolumab; • ipilimumab; Substancje czynne finansowane w ramach chemioterapii: • sunitynib; • sorafenib; • pazopanib; • ewerolimus; • aksytynib.	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Komparator	Bez ograniczeń	
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite (OS). • Przeżycie wolne od progresji (PFS). • Odpowiedź na leczenie. • Bezpieczeństwo.	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Rodzaj badania	• Przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy, spełniające kryteria PICOS co najmniej w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji. • Badania randomizowane z grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (jednoramienne). • Badania obserwacyjne. • Badania dotyczące efektywności praktycznej.	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Inne	• Publikacje w języku polskim i angielskim. • Publikacje pełnotekstowe.	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia

4.2. Opis badań wtórnych włączonych do przeglądu

Do niniejszego raportu włączono 3 badania wtórne: 2 retrospektywne badania kohortowe typu *real-world* (Cigliola 2026, Bimbatti 2026) oraz 1 badanie ambispektywne typu *real-world* (Vauchier 2022).

Szczegóły dotyczące charakterystyki badań wtórnych włączonych do przeglądu, a także opis kluczowych wyników i wniosków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka i opis wyników badań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
Cigliola 2026 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak	Rodzaj badania: Retrospektywne badanie kohortowe typu <i>real-world</i> Cel: Scharakteryzowanie wzorców leczenia oraz ocena wyników przeżycia po ponownym zastosowaniu ICI, ze szczególnym uwzględnieniem roli odstępu czasowego pomiędzy terapiami. Populacja: Pacjenci z przerzutowym jasnomórkowym rakiem nerki (mccRCC) Mediana wieku: 63,8 lat Interwencja (schematy I linii leczenia): - niwolumab+kabozatynib (44,1%); - niwolumab+ipilimumab (26,5%); - pembrolizumab+aksytynib (20,0%); - pembrolizumab+lenwatynib (8,4%); Komparatory: Brak Liczba pacjentów: 6 737 pacjentów z mccRCC, z których 2 773 pacjentów leczonych ICI oraz 288 pacjentów leczonych ≥ 2 sekwencyjnymi terapiami ICI	Wyniki: - Mediana czasu trwania wcześniejszej terapii ICI ogółem: 19,5 mies. - Mediana odstępu między terapiami ICI ogółem: 8,9 mies. <u>Przeżycie całkowite (OS) ogółem:</u> Po ponownym zastosowaniu ICI: 33,2 mies. (zakres: 6,4; 72,3 mies.) <u>Przeżycie wolne od progresji (PFS) ogółem:</u> Po ponownym zastosowaniu ICI: 8,54 mies. (zakres: 0; 69,9 mies.) <u>Sekwencje ponownego zastosowania immunoterapii:</u> - niwolumab → niwolumab (47,6%) (n=137); Mediana PFS: 8,0 mies. (zakres: 0,03; 69,9 mies.); - pembrolizumab → pembrolizumab (22,2%) (n=64); Mediana PFS: 7,4 mies. (zakres: 1,09; 13,8 mies.); - niwolumab → pembrolizumab (17%) (n=49); Mediana PFS: 7,0 mies. (zakres: 0,0; 11,8 mies.); - pembrolizumab → niwolumab (13,2%) (n=38); Mediana PFS: 9,2 mies. (zakres: 0,66; 38,8 mies.) <u>Mediana PFS według schematu w pierwszej linii leczenia:</u> - niwolumab+ipilimumab (n=71): 7,9 mies. - ICI+TKI (n=217): 8,55 mies. <u>Mediana PFS według czasu od zastosowania wcześniejszej terapii ICI:</u> ≥ 6 mies.: 8,8 mies. (zakres: 0,3; 69,9 mies.); < 6 mies.: 5,2 (zakres: 0,2; 31,4 mies.); ≥ 12 mies.: 9,1 mies. (zakres: 0,5; 69,9 mies.); < 12 mies.: 7,2 mies. (zakres: 0,4; 42,3 mies.) <u>Mediana OS według czasu od zastosowania wcześniejszej terapii ICI:</u> ≥ 6 mies. vs < 6 mies.: 34,9 mies. vs 19,4 mies. (p=0,014) ≥ 12 mies. vs < 12 mies.: 34,9 mies. vs 25,9 mies. (p=0,312) <i>Po dostosowaniu metodą PSM różnice uzyskane w zakresie OS u pacjentów, u których podano drugi lek z grupy ICI przed i po 6 miesiącach od poprzedniego leczenia ICI wydawały się niezależne od płci, wieku w momencie rozpoznania, lokalizacji, stadium choroby, rodzaju wcześniejszego ICI oraz</i>

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
		strategii sekwencjonowania ponownego leczenia ICI (bezpośrednio po poprzednim leczeniu) ($p=0,03$). Wnioski autorów: Uzyskane wyniki wskazują na możliwość optymalnego ponownego zastosowania ICI, niezależnie od wcześniej zastosowanej immunoterapii. Poprawa wyników przy dłuższych odstępach (≥ 6 miesięcy) między terapiami sugeruje, że czas jest kluczowym czynnikiem wpływającym na skuteczność i powinien być badany w badaniach prospektywnych jako potencjalny marker zastępczy prawdopodobnej odpowiedzi na leczenie. Ograniczenia autorów: Badanie ma kilka ograniczeń wynikających z jego retrospektywnego charakteru. Po pierwsze, brak randomizacji wprowadza potencjalnego ryzyko błędu selekcji i czynników zakłócających, chociaż starano się je ograniczyć poprzez PSM. Dodatkowo, różnice w wzorcach praktyki klinicznej, intensywności monitorowania oraz raportowaniu danych między uczestniczącymi ośrodkami mogą wprowadzać heterogeniczność. Diagnostyka opierała się wyłącznie na klasyfikacjach ICD-10, a scentralizowana ocena patologiczna lub radiologiczna nie była możliwa. Ponadto, istotne dane kliniczne, takie jak poziom odpowiedzi, korzyści objawowe czy profile toksyczności, często były niedostępne. Wreszcie, nie były możliwości oceny informacji dot. udziału pacjentów w badaniach klinicznych.
Bimbatti 2022 <u>Źródło finansowania:</u> “Ricerca Corrente” funding from the Italian Ministry of Health	Rodzaj badania: Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie typu <i>real-world</i> Cel: Analiza pacjentów leczonych niwolumabem, którzy przerwali leczenie z powodów innych niż progresja choroby Populacja: Pacjenci z histologicznie potwierdzonym rakiem nerki (RCC), leczeni wcześniej niwolumabem w okresie od 01.2014 do 12.2021, którzy terapię z powodów innych niż progresja choroby Średnia wieku: 77,7 lat (zakres: 42,3; 82,1) Interwencja: niwolumab Komparatory: brak Liczba pacjentów: 14 pacjentów (11 z ccRCC, 1 z rakiem brodawkowatym nerki, 1 z rakiem chromofobowym nerki oraz 1 z rakiem nerkowokomórkowym określony inaczej): • 12 pacjentów leczonych niwolumabem w II linii, • 2 pacjentów w III linii.	Wyniki: Mediana czasu trwania początkowego leczenia: 21,7 mies. (zakres: 7,5; 37,3). <u>W trakcie leczenia:</u> 2 pacjentów uzyskało stabilizację choroby, a 12 odpowiedź częściową. Spośród 14 pacjentów, 4 z nich przerwało leczenie z powodu toksyczności w stopniu G3/G4, natomiast 10 z nich zdecydowało się je przerwać w porozumieniu z lekarzem prowadzącym. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 24,2 mies. od zakończenia leczenia, 7 pacjentów pozostało bez progresji choroby. <u>Mediana PFS od momentu odstawienia leczenia:</u> 19,8 mies. (zakres: 15,2; nie osiągnięto). Obiektywna odpowiedź radiologiczna według kryteriów RECIST oraz czas leczenia przekraczający 12 mies. były związane z dłuższym PFS. 3 pacjentów ponownie leczono niwolumabem po progresji choroby i u wszystkich uzyskano ponowną stabilizację w badaniach obrazowych. Wnioski autorów: Z naszego doświadczenia wynika, że u większości pacjentów, którzy przerwali leczenie przy braku objawów progresji choroby, pozostawała wolna od progresji jeszcze ponad 18 mies. po jego zakończeniu. Pacjenci, u których początkowy czas trwania leczenia wynosił mniej niż 12 mies. lub którzy nie uzyskali obiektywnej odpowiedzi radiologicznej mieli większy ryzyko progresji. Ponowne wdrożenie immunoterapii jest bezpieczne i wydaje się umożliwiać uzyskanie kontroli choroby. Ograniczenia autorów: Ze względu na retrospektywny charakter analizy występował błąd selekcji w populacji, która składała się z pacjentów w bardzo dobrym stanie klinicznym i o korzystnych cechach rokowniczych na początku. Niewielka liczebność próby ograniczała możliwość znalezienia wskaźników prognostycznych i predykcyjnych dla wydłużonego okresu przerwy w leczeniu, może to wyjaśniać, dlaczego wiele dobrze ugruntowanych czynników prognostycznych, takich jak klasa IMDC i stan sprawności, nie wydawało się być związane z tym PFS. Wreszcie, ocena radiologiczna była przeprowadzona zgodnie z decyzją lekarza, a obrazy radiologiczne nie były ponownie oceniane

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
RENIVO Vauchier 2022 <u>Źródło finansowania:</u> FONCER Contre le Cancer	Rodzaj badania: • ambispektywne; • obserwacyjne; • wieloośrodkowe (16 ośrodków we Francji); • badanie typu <i>real-world</i>. Cel: Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i potencjalnych czynników prognostycznych ponownej terapii z wykorzystaniem ICI w postaci niwolumabu ± ipilimumabu. Populacja: pacjenci chorujący na przerzutowego raka nerkowokomórkowego (mRCC). Interwencja: niwolumab ± ipilimumab. Komparator: brak. Punkty końcowe: • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). • Czas trwania leczenia (DOT). • Czas trwania odpowiedzi (DOR). • Przeżycie wolne od progresji (PFS). • Przeżycie całkowite (OS). • Bezpieczeństwo. • Czynniki prognostyczne dla PFS Mediana okresu obserwacji: • 14,9 (95%CI: 12,0; 20,7) miesiąca. Kryteria włączenia: • Pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym wszystkich podtypów histologicznych, którzy w okresie od stycznia 2014 r. do września 2020 r. otrzymali ponowną terapię niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub bez niego. Ponowną terapię ICI zdefiniowano jako drugi schemat ICI (ICI-2) podany po wcześniejszej terapii ICI (ICI-1). Liczba pacjentów: 45.	Wyniki: 11 (24%) pacjentów przerwało ICI-1 z powodu decyzji klinicznej, z czego 8 z powodu choroby bez progresji przez okres od 4,5 do 27 miesięcy, a u 1 pacjenta potwierdzono częściową odpowiedź. U 7 pacjentów, którzy przerwali leczenie ICI-1 nie zastosowano innego leczenia przez wznowieniem leczenia ICI-2. <u>Wyniki – ICI-2:</u> <u>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR):</u> ORR: 16%; DCR: 47%: • CR: 1 (2%); • PR: 6 (13%); • SD: 14 (31%); • PD: 24 (53%). <u>Czas trwania leczenia (DOT):</u> mediana DOT – 3,5 (95%CI: 2,5; 9,8) miesiąca. <u>Czas trwania odpowiedzi (DOR):</u> mediana DOR – 5,1 (95%CI: 2,7; NR) miesiąca. <u>Przeżycie wolne od progresji (PFS):</u> mediana PFS – 3,5 (95%CI: 2,8; 9,7) miesiąca. <u>Przeżycie całkowite (OS):</u> mediana OS – 24 (95%CI: 9,9; NR) miesiące. <u>Bezpieczeństwo:</u> • U 2 (4%) pacjentów potwierdzono wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z układem odpornościowym. • U 2 (4%) pacjentów potwierdzono wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z układem odpornościowym stopnia 3.: u 1 (2%) – zapalenie nerek i u 1 (2%) – łuszczyca. • Nie odnotowano żadnych zgonów związanych z układem odpornościowym Wnioski autorów: • Badanie dostarcza rzeczywistych danych z ogólnokrajowej kohorty dotyczących ponownej terapii z wykorzystaniem ICI (niwolumabu) u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, wykazując pewną skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa. • W analizie jednoczynnikowej zidentyfikowano różne czynniki prognostyczne dla PFS przy ponownym podaniu leku, jednak nie w analizie wieloczynnikowej. W analizie wieloczynnikowej zaobserwowano jedynie tendencje statystyczne u pacjentów, którzy nie byli leczeni w okresie między cyklami terapii ICI i u których PFS przy pierwszym podaniu ICI wynosiło >6 miesięcy. • Potrzebne są większe prospektywne badania, aby potwierdzić czynniki prognostyczne dotyczące odpowiedzi na leczenie. Ograniczenia: • Brak niezależnych, centralnych, zaślepionych ocen odpowiedzi i zdarzeń niepożądanych. • Niekompletne dane u części pacjentów. • Niewielka liczebność próby. • Krótki okres obserwacji. • Różnicowanie terapii w ramach ICI-1.

ccRCC – jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. *clear-cell renal cell carcinoma*); DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); DOT – czas trwania leczenia (ang. *duration of treatment*); ICI – inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (ang. *immune checkpoint inhibitors*); mccRCC – przerzutowy

jasnocomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. *metastatic clear-cell renal cell carcinoma*); NR – nieosiągnięta (ang. *not reached*); ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*).

Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego – badania wtórne:

Badanie typu *real-world* Cigliola 2026 obejmowało pacjentów z przerzutowym jasnocomórkowym rakiem nerki (ang. *metastatic clear-cell renal cell carcinoma*, mccRCC). Celem badania była charakterystyka wzorców leczenia oraz ocena wyników przeżycia po ponownym zastosowaniu ICI, ze szczególnym uwzględnieniem roli odstępu czasowego pomiędzy terapiami. Uzyskane wyniki wskazują, że ponowne zastosowanie ICI wiązało się z medianą OS ogółem wynoszącą: 33,2 mies. oraz medianą PFS ogółem wynoszącą: 8,54 mies. Skuteczność pozostawała na porównywalnym poziomie pomiędzy sekwencjami ponownego zastosowania immunoterapii oraz schematami leczenia pierwszej linii. Istotnie statystycznie różnice uzyskano w zakresie mediany OS wg czasu od zastosowania wcześniejszej terapii ICI ≥ 6 miesięcy w porównaniu do < 6 miesięcy (34,9 vs 19,4 miesiąca; $p=0,014$). Do ograniczeń badania należy zaliczyć jego retrospektywny charakter oraz brak randomizacji, co wiąże się z ryzykiem błędu selekcji i wpływu czynników zakłócających, mimo zastosowania metod dopasowania (PSM). Dodatkowo, zróżnicowanie praktyki klinicznej, intensywności monitorowania oraz raportowania danych między ośrodkami mogło wpływać na heterogeniczność wyników.

Do badania typu *real-world* Bimbatti 2022 włączano pacjentów z histologicznie potwierdzonym rakiem nerki (RCC), którzy byli leczeni wcześniej niwolumabem. Celem badania była analiza pacjentów leczonych niwolumabem, którzy przerwali leczenie z powodów innych niż progresja choroby. U pacjentów z RCC, którzy przerwali leczenie niwolumabem z przyczyn innych niż progresja, mediana czasu trwania terapii wynosiła 21,7 mies., a w trakcie leczenia większość pacjentów uzyskała częściową odpowiedź (ang. *partial response*, PR) (12/14 pacjentów). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 24,2 mies. od zakończenia terapii, połowa pacjentów ($n=7$) pozostawała bez progresji choroby, a mediana PFS od momentu przerywania leczenia wyniosła 19,8 mies. U 3 pacjentów ponowne zastosowanie niwolumabu po progresji pozwoliło na uzyskanie stabilizacji choroby. Do głównych ograniczeń badania należy zaliczyć jej retrospektywny charakter i związane z nim ryzyko błędu selekcji, wynikające z włączenia pacjentów w dobrym stanie klinicznym o korzystnym rokowaniu. Niewielka liczebność próby ograniczała możliwość identyfikacji czynników prognostycznych i predykcyjnych. Dodatkowo ocena odpowiedzi radiologicznej była zależna od decyzji lekarza prowadzącego.

Badanie RENIVO (Vauchier 2022) miało charakter ambispektywny typu *real-world* i obejmowało pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (mRCC) poddanych ponownemu leczeniu ICI po wcześniejszej immunoterapii. Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i potencjalnych czynników prognostycznych ponownej terapii z wykorzystaniem ICI w postaci niwolumabu $\pm$ ipilimumabu. W badaniu wykazano, że ponowne zastosowanie niwolumabu $\pm$ ipilimumabu u pacjentów z mRCC wiązało się z ograniczoną skutecznością kliniczną. Odsetek z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) wyniósł 16%, a odsetek kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) 47%. Mediana PFS wyniosła 3,5 mies., z kolei mediana OS 24 mies. Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym ogółem oraz 3. stopnia wynosił 4%. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Do głównych ograniczeń badania należą: brak scentralizowanej, niezależnej oceny odpowiedzi i bezpieczeństwa, niekompletność danych, niewielka liczebność próby, krótki okres obserwacji oraz heterogeniczność wcześniejszej terapii ICI.

4.3. Opis badań pierwotnych włączonych do przeglądu

Do niniejszego raportu włączono 3 badania pierwotne: 1 retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne (Koo 2015) oraz 2 badania II fazy (Ornstein 2017 oraz McKay 2020).

Szczegóły dotyczące charakterystyki badań pierwotnych włączonych do przeglądu, a także opis kluczowych wyników i wniosków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka i opis wyników badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
Koo 2015 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Korea Healthcare Technology R&D Project from the Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea	Typ badania: - retrospektywne; - jednoramienne; - obserwacyjne. Populacja: Pacjenci z przerzutowym rakiem nerki (mRCC); Interwencja: VEGFR-TKI: sunitynib, sorafenib, pazopanib; Komparator: brak Punkty końcowe: - Pierwszorzędowy: PFS Mediana okresu obserwacji: 51,7 mies. (zakres 11,5 – 87,6 mies.) Kryteria włączenia: - Dorośli pacjenci z mRCC, którzy osiągnęli co najmniej stabilizację choroby podczas terapii VEGFR-TKI, a następnie przerwanie leczenia z innych powodów niż progresja Liczba pacjentów: 32 pacjentów: sunitynib (20 pacjentów), sorafenib (7 pacjentów), pazopanib (5 pacjentów).	Wyniki: - Mediana PFS: 20,2 mies. (95%CI: 4,6; 34,0); - Progresja choroby wystąpiła u 16 pacjentów (50,0%); - Mediana TST (ang. <i>time to subsequent therapy</i>): 26,2 mies. (95%CI: 15,5; 40,0); Spośród 11 pacjentów, u których ponownie zastosowano VEGFR-TKI: 2 pacjentów (18%) uzyskało częściową odpowiedź (ang. <i>partial response</i>, PR), 9 pacjentów (82%) uzyskało stabilizację choroby (ang. <i>stable disease</i>, SD) Wnioski autorów: Terapia VEGFR-TKI może być przerywana, przynajmniej czasowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie u pacjentów z mRCC, u których choroba jest wystarczająco kontrolowana dzięki TKI. Po ponownym włączeniu terapii TKI u wszystkich pacjentów zaobserwowano ogólną korzyść kliniczną. Konieczne jest przeprowadzenie badania prospektywnego w celu określenia optymalnej metody doboru odpowiednich pacjentów oraz momentu podjęcia decyzji o przerywaniu terapii TKI. Ograniczenia: - Ograniczenia wynikające z retrospektywnego charakteru projektu i analizy. Należy zachować ostrożność przy przenoszeniu wyników do praktyki klinicznej.; - Moment odstawienia TKI nie był określony protokołem, a zależał do decyzji lekarza. - Nie oceniana jakości życia pacjentów w trakcie leczenia, wobec czego nie jest możliwe porównanie przed i po przerywaniu terapii TKI. - Zastosowanie przerywania leczenia TKI w praktyce klinicznej pozostaje ograniczone ze względu na brak jednoznacznych wskazań do takiego postępowania. - Do badania włączono niewielką liczbę pacjentów.
NCT01158222 Ornstein 2017 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Case Comprehensive Cancer Center	Typ badania: - II fazy; - prospektywne; - jednoośrodkowe; - jednoramienne; - metodą otwartej próby Populacja: wcześniej nieleczeni pacjenci chorujący na przerzutowego raka nerkowokomórkowego. Interwencja: sunitynib.	Wyniki: <u>Możliwość stosowania leczenia przerywanego (ang. <i>feasibility</i>):</u> W ciągu pierwszych czterech cykli leczenia przed fazą przerywaną mediana zmiany obciążenia nowotworowego dla wszystkich pacjentów wyniosła 1,7 cm (zakres: 26,1; 5,2), przy czym u 17 (46%) pacjentów osiągnięto częściową odpowiedź wg kryteriów RECIST. Mediana zmniejszenia obciążenia nowotworowego podczas pierwszych czterech cykli u 20 pacjentów kwalifikujących się do fazy przerywanej wyniosła 2,0 cm (zakres: 0,7; 5,2), co odpowiada medianie zmniejszenia o 45% (zakres: 13%; 86%).

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	Komparator: brak. Punkty końcowe: - Możliwość stosowania (ang. <i>feasibility</i>) schematu dawkowania przerywanego, definiowana jako odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii przerywanej, którzy zgodzili się na przerwę w leczeniu sunitynibem. - Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). - Przeżycie wolne od progresji (PFS). - Przeżycie całkowite (OS). - Działania niepożądane związane ze stosowaniem sunitynibu. Mediana okresu obserwacji: 49,1 (zakres: 30,9; 65,6) miesiąca. Kryteria włączenia: - potwierdzony histologicznie lub cytologicznie zaawansowany rak nerkowokomórkowy (RCC) z komponentem jasnokomórkowym; - brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego; - wiek ≥ 18 lat; - ECOG 0–2; - co najmniej jedna mierzalna zmianę zgodnie z kryteriami RECIST 1.0; - prawidłowa czynność narządów. Kryteria wyłączenia: - zakażenie wirusem HIV; - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg i/lub rozkurczowe ≥ 90 mmHg podczas przyjmowania leków) - poważne zaburzenia naczyniowe. Liczba pacjentów: 37, z czego 20 kwalifikujących się do fazy leczenia przerywanego.	<u>Faza leczenia przerywanego:</u> Spośród 20 pacjentów, którzy weszli w fazę przerywaną, 16 wznowiło terapię po pierwszej przerwie, u trzech nie osiągnięto stopnia wzrostu guza wymaganego do wznowienia terapii, a jeden pacjent wycofał zgodę. 16 pacjentów, którzy wznowili terapię po początkowej przerwie, u 12 nastąpiła wystarczająca regresja guza, aby uzasadnić co najmniej jedną kolejną przerwę w terapii, u trzech wystąpiła progresja choroby przed kolejnymi przerwami w leczeniu, a terapię przzerwano u jednego pacjenta z powodu zdarzeń niepożądanych. Odnótowano 83 przerwy wśród wszystkich pacjentów w fazie przerywanej: - mediana liczby przerw: 3 (zakres: 1 ; 11). - mediana czasu trwania przerw w leczeniu: 8,3 (zakres: 4,7; 192,1) tygodnia; - mediana okresu ponownego leczenia sunitynibem: 12,0 (zakres: 2,0; 86,9) tygodni; - mediana zmiany obciążenia nowotworowego podczas przerw w leczeniu: 1,6 (zakres: 22,9; 3,4) cm – wzrost; - mediana zmiany obciążenia nowotworowego podczas okresów ponownego leczenia: 1,4 (zakres: 23,6; 1,0) cm – zmniejszenie; - mediana względnego wzrostu obciążenia nowotworowego podczas przerwy w terapii: 44% (zakres: 210%; 256%). W momencie analizy wszyscy pacjenci z wyjątkiem czterech, którzy weszli w fazę przerywaną, przegrali leczenie: 12 pacjentów z powodu progresji (u 6 nowe zmiany, u 6 progresja istniejących zmian), 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych; 1 pacjent zmarł (niezwiązane z leczeniem sunitynibem); 1 pacjent wycofał zgodę. <u>Przeżycie wolne od progresji:</u> mediana PFS: 22,4 (95%CI: 5,4; 37,6) miesiąca – wszyscy pacjenci włączeni do badania; 37,6 miesiąca – pacjenci, którzy zakwalifikowali się do fazy leczenia przerywanego <u>Przeżycie całkowite:</u> zgony: 21 (62%) pacjentów; mediana OS: 34,8 (95%CI: 14,8; ND) miesiąca. <u>Bezpieczeństwo:</u> - W trakcie pierwszych czterech cykli u 17 (46%) pacjentów zmniejszono dawkę do 37,5 mg, a u 2 (5%) do 25 mg. - U 9 pacjentów (24%) zmieniono schemat 4/2 na schemat 2/1 z powodu toksyczności w cyklach 2, 3 i 6 (po dwóch pacjentach w każdym) oraz 4, 5 i 7 (po jednym pacjencie w każdym). Pacjenci ci kontynuowali schemat dawkowania przerywanego, przyjmując sunitynib zgodnie ze schematem 2/1 w okresach podawania leku. - Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia nasilenia były: zmęczenie (89%), zapalenie błony śluzowej (86%) i małopłytkowość (84%). - Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 były: nadciśnienie (38%), neutropenia (24%) i zmęczenie (22%).

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
		- Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych stopnia 4 lub 5 związanych z lekiem. Wnioski autorów: Podawanie sunitynibu z okresowymi dłuższymi przerwami w leczeniu jest wykonalne, a skuteczność kliniczna nie wydaje się być ograniczona. Wyniki badania sugerują, że zastosowanie tego podejścia u wybranych pacjentów może skutkować zmniejszeniem działań niepożądanych, poprawą jakości życia, oszczędnościami finansowymi oraz potencjalnie lepszymi wynikami klinicznymi. Ograniczenia: - Badanie przeprowadzono w jednej placówce z niewielką grupą pacjentów kwalifikujących się do fazy przerywanej. - Wyniki uzyskane w badaniu ograniczają się do pacjentów leczonych wyłącznie sunitynibem. - Nie przeprowadzono niezależnej oceny badań obrazowych w celu potwierdzenia ORR i PFS ani zmian obciążenia nowotworowego, na podstawie których podjęto decyzję o przerwaniu i wznowieniu terapii. - Nie oceniano stopnia nasilenia działań niepożądanych, ani nie stosowano sprawdzonych kwestionariuszy dotyczących jakości życia podczas przerw w terapii, w celu określenia potencjalnych korzyści dla jakości życia wynikających z wydłużonych przerw w terapii.
McKay 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Bristol Myers Squibb	Typ badania: - Adaptacyjnie badanie II fazy; - Przeprowadzone w 10 ośrodkach w USA od 10.2017 r. do 07.2019 r. Populacja: Pacjenci z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym* RCC dowolnego podtypu. Interwencja: Niwolumab w dawce 240 mg dożylnie co 2 tyg. aż do wprowadzenia zmiany w protokole, która zmieniła dawkowanie niwolumabu na 480 mg dożylnie co 4 tyg. Po przydziale do ramienia badania pacjenci w ramieniu A przechodzili badania obrazowe co 8 tygodni, natomiast pacjenci w ramieniu B mieli wykonywane badania obrazowe po pierwszych 12 tygodniach, a następnie co 8 tygodni. <u>Ramię A:</u> Pacjenci z PR lub CR w ciągu 6 miesięcy od leczenia przerywali leczenie niwolumabem i byli obserwowani (przed przydziałem wymagane było potwierdzenie odpowiedzi). Pacjenci wznawiali leczenie niwolumabem w przypadku wystąpienia PD. Ponadto, do leczenia niwolumabem dodawano dwie dawki ipilimumabu jeśli PD utrzymywała się lub nawracała. Po przydzieleniu do ramienia A pacjenci pozostawali w nim dla wszystkich analiz. Mediana cykli indukcyjnych niwolumabu w ramieniu A: 4 (zakres: 2;8); <u>Ramię B:</u> Pacjenci z potwierdzoną SD lub PD, po co najmniej 2, ale nie więcej niż 6 miesiącach leczenia niwolumabem otrzymywali	Wyniki: <u>Ramię A:</u> Rekrutacja do ramienia A była kontynuowana po ocenie daremności, ponieważ 7 z 9 pacjentów nie wykazywało progresji choroby (PD) po pierwszej ocenie obrazowej. Spośród 12 pacjentów przydzielonych do ramienia A, 5 pacjentów (42% (90%CI: 18%; 68%)) pozostawało bez leczenia niwolumabem po 1 roku od jego odstawienia. 4 pacjentów wznowiło leczenie niwolumabem w ciągu 6 miesięcy od jego odstawienia (3 z powodu PD; 1 pozostawał nadal w PR). 3 pacjentów, którzy nie osiągnęli jeszcze punktu 1 roku, pozostaje nadal w aktywnej obserwacji. <u>Ramię B:</u> Spośród 57, u 2 pacjentów (4%) uzyskano konwersję do potwierdzonej PR (90%CI: 1%; 11%). Czas trwania odpowiedzi wynosił odpowiednio 9,2 i 10,9 miesiąca, a obaj pacjenci ostatecznie przerywali leczenie z powodu PD. Odsetek SD jako najlepszej odpowiedzi wyniósł 46% (n = 26), a PD 40% (n = 23). Mediana czasu trwania kontroli choroby (utrzymanie PR lub SD; n = 28) od rozpoczęcia leczenia w ramieniu B wyniosła 10,4 miesiąca (95%CI: 5,5; 13,0), natomiast mediana PFS od rozpoczęcia leczenia w ramieniu B wyniosła 4,7 miesiąca (45 zdarzeń/57 pacjentów (95%CI, 2,7 do 8,3 miesiąca)). <u>OS (Ramię A + Ramię B)</u> Mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. Łącznie odnotowano 19 zgonów (ramię A [n = 1], ramię B [n = 12] oraz pacjenci, którzy wycofali się z badania przed przydziałem do ramienia [n = 6]). 18-miesięczny OS: 79% (95%CI: 67; 87). Wnioski autorów: <i>W niniejszym badaniu niwolumab, a następnie dwie dawki ipilimumabu nie prowadziły do uzyskania żadnych przypadków CR oraz wiązały się z niskim odsetkiem konwersji do PR/CR. Liczba pacjentów ocenianych pod kątem odstawienia niwolumabem była zbyt mała, aby ocenić wartość tego podejścia. Obecnie uzyskane dane nie potwierdzają zasadności strategii adaptacyjnej opartej na odpowiedzi w zakresie blokady punktów kontrolnych u pacjentów z zaawansowanym RCC.</i>

Badanie	Metodyka	Opis kluczowych wyników i wniosków
	dwie dawki ipilimumabu przy jednoczesnej kontynuacji niwolumabu. W terapii skojarzonej pacjenci otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg oraz ipilimumab w dawce 1 mg/kg dożylnie co 3 tyg. przez dwie dawki. Mediana cykli indukcyjnych niwolumabu w ramieniu B: 4 (zakres: 2;6). Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> • Odsetek pacjentów z trwałą CR/PR po 1 roku od odstawienia niwolumabu (ramię A); • Odsetek pacjentów z SD/PD otrzymujących niwolumab, u których po dodaniu ipilimumabu uzyskano konwersję do PR/CR (ramię B); <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • OS, okres bez leczenia, czas trwania kontroli choroby, PFS, oraz toksyczność. Mediana okresu obserwacji: 19,5 mies. (zakres: 2,5; 28,1 mies.) Kryteria włączenia: • Pacjenci z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym RCC dowolnego podtypu; • Pacjenci mogli otrzymać wcześniejsze leczenie, z wyłączeniem inhibitorów szlaku PD-1 lub CTLA-4; • Obecność mierzalnej choroby wg RECIST ver. 1.1; • Stan sprawności ECOG ≤ 2; • Prawidłowa funkcja narządów. Kryteria wyłączenia: • Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, wymagającymi stosowania ≥ 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki. Liczba pacjentów**: 83 pacjentów rozpoczęło leczenie, z czego 69 przydzielono do ramion badania (14 pacjentów nie zostało przydzielonych do żadnego ramienia z powodu progresji choroby (n=7) lub toksyczności (n=7)). • <u>Ramię A:</u> 12 pacjentów (10 pacjentów z PR, 1 pacjentów w niepotwierdzonym PR oraz 1 z SD) • <u>Ramię B:</u> 57 pacjentów (28 pacjentów z SD, 29 pacjentów z PD)	Ograniczenia: • Ocena jedynie dwóch dawek ipilimumabu; • Niewielka liczebność próby; • Ograniczona liczba pacjentów przydzielonych do ramienia A, co uniemożliwia wyciągnięcie ostatecznych wniosków dot. odstawienia leczenia; • Potwierdzenie odpowiedzi, oceny odpowiedzi były dokonywane przez badaczy.

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; HIV – ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); mRCC – przerzutowy rak nerki (ang. *metastatic renal cell carcinoma*); ND – nie dotyczy (ang. *not applicable*); ORR – odsetek odpowiedzi obiektywnych

(ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PD – progresja choroby (ang. *progression disease*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); RCC – rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*); RECIST – kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*); VEGFR-TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej receptora VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*);

* chorobę zaawansowaną definiowano jako nieoperacyjną, miejscowo nawrotową lub przerzutową zgodnie z klasyfikacją Amercin Joint Committee on Cancer, 7.)

** W momencie badania 3 pacjentów w ramieniu A zakończyło udział w badaniu (2 z powodu toksyczności, 1 z powodu PD), a 54 pacjentów w ramieniu B zakończyło udział (11 z powodu toksyczności, 37 z powodu PD, 5 z innych przyczyn; 1 nie był związany z badaną interwencją).

Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego – badania pierwotne:

Badanie Koo 2015 miało charakter retrospektywny i obejmowało pacjentów z przerzutowym rakiem nerki (mRCC), którzy osiągnęli co najmniej stabilizację choroby, a następnie przerwali leczenie VEGFR-TKI (tj. sunitynib, sorafenib oraz pazopanib) z powodów innych niż progresja. Celem badania była ocena przebiegu choroby po przerwaniu terapii oraz skuteczności jej ponownego włączenia. U pacjentów z mRCC, u których przerwano leczenie VEGFR-TKI pomimo kontroli choroby, mediana PFS wynosiła 20,2 mies., a progresję choroby odnotowano u 50% (n=16) pacjentów. Mediana czasu do kolejnej terapii wynosiła 26,2 mies. W podgrupie pacjentów ponownie leczonych VEGFR-TKI 18% (n=2) pacjentów uzyskało częściową odpowiedź, a 82% (n=9) pacjentów uzyskało stabilizację choroby. Do ograniczeń należy m.in. retrospektywny charakter analizy, niewielki liczebność próby oraz brak oceny jakości życia.

Badanie II fazy Ornstein 2017 obejmowało wcześniej nieleczonych pacjentów z mRCC. Celem była ocena wykonalności i skuteczności zastosowania przerywanego schematu leczenia sunitynibem. Mediana PFS wyniosła 22,4 mies. w populacji ogólnej oraz 37,6 mies. u pacjentów, którzy zastosowali leczenie przerywane. Mediana OS dla populacji ogólnej wyniosła 34,8 mies. W pierwszych 4 cyklach leczenia częściowa odpowiedź została odnotowana u 46% pacjentów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych ogółem należały: zmęczenie, zapalenie błony śluzowej, małopłytkowość. Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3. stopnia należały: nadciśnienie, neutropenia oraz zmęczenie. Do ograniczeń należą: jednoośrodkowy charakter badania, niewielka liczebność próby oraz brak niezależnej oceny badań obrazowych. Dodatkowo nie oceniano jakości życia ani nasilenia działań niepożądanych w trakcie przerw w leczeniu.

Badanie McKay 2020 było adaptacyjnym badaniem II fazy, które obejmowało pacjentów z zaawansowanym RCC. Celem była ocena możliwości racjonalnej eskalacji lub odstawienia leczenia inhibitorami punktów kontrolnych w oparciu o odpowiedź na terapię. W ramieniu A, obejmującym pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie oceniano możliwość odstawienia niwolumbau. W tej grupie 42% (n=5) pacjentów pozostawało bez leczenia po 1 roku od przerwania terapii, z kolei u 33% (n=4) pacjentów konieczne było wznowienie terapii w ciągu pierwszych 6 miesięcy od odstawienia (głównie z powodu progresji). Mediana OS ogółem nie została osiągnięta, natomiast 18-miesięczny odsetek OS wyniósł 79%. W ramieniu A odnotowano 1 zgon. Głównym ograniczeniem jest niewielka liczebność próby, w szczególności w ramieniu A, co uniemożliwia ocenę wartości strategii odstawienia leczenia.

4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Konsensus ekspertów (Grunwald 2025)

Badanie miało charakter zmodyfikowanego badania Delphi i jego celem było opracowanie stanowiska ekspertów dotyczącego stosowania immunoterapii adjuwantowej u chorych z rakiem nerkowokomórkowym (RCC) o wysokim ryzyku nawrotu po leczeniu operacyjnym oraz postępowania w przypadku nawrotu choroby. W badaniu uczestniczyło 15 ekspertów z Europy. Ankieta składała się z 43 pytań, a eksperci oceniali każde z nich jako „zgadzam się” lub „nie zgadzam się”, przy założeniu dostępności wszystkich opcji terapeutycznych. Konsensus definiowano jako $\geq 75\%$ zgodności.

U pacjentów z nawrotem występującym po ponad 12 miesiącach od leczenia adjuwantowego jednogłośnie (100% zgodności) wskazano na zasadność zastosowania standardowego leczenia pierwszej linii. Ponadto, eksperci uznali, że skojarzeni ipilimumabu z niwolumabem może być rozważane u pacjentów z sarkomatoidalnym RCC po nawrocie choroby po uzupełniającej terapii pembrolizumabem (87% zgodności).

4.5. Ograniczenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Główne ograniczenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa, zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Po przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie zidentyfikowano dowodów naukowych o najwyższym poziomie wiarygodności, tj. przeglądów systematycznych badań RCT.
- W analizie badań pierwotnych nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych. Badania włączone do przeglądu miały charakter retrospektywny/ambispektywny i obserwacyjny lub były badaniami II fazy.
- Nieliczna populacja w badaniach poddanych analizie.
- Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sekwencyjnego leczenia z wykorzystaniem: ewerolimusu, aksytynibu oraz kabozantynibu w monoterapii.
- Nie odnaleziono badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania ICI u chorych z nawrotem nowotworu po immunoterapii uzupełniającej z wykorzystaniem pembrolizumbu.

Z uwagi na jakość odnalezionych dowodów naukowych, a także ograniczenia ich wyników nie można jednoznacznie wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie ponownego leczenia zaawansowanego raka nerki z wykorzystaniem: kabozantynibu, niwolumabu (w tym w skojarzeniu z kabozantynibem i ipilimumabem), sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu, ewerolimusu, aksytynibu, po jego uprzednim wstrzymaniu w wyniku uzyskania odpowiedzi na leczenie.

5. Ocena zmian w programie lekowym

W załączonym do zlecenia MZ projekcie programu lekowego B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” zaproponowano zmiany dotyczące kryteriów kwalifikacji, czasu leczenia w programie, dawkowania leków oraz monitorowania leczenia.

Poniższa tabela obrazuje zaproponowane zmiany w projekcie programu lekowego B.10. (zaznaczone wyróżnieniem tekstu) wraz z oceną na podstawie Charakterystyk Produktów Lekowych, wytycznych praktyki klinicznej, odnalezionych badań klinicznych oraz opinii ekspertów.

Tabela 13. Ocena proponowanych zmian w programie lekowym B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”

Projekt programu lekowego B.10	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
I LINIA LECZENIA	
Świadczeniobiorcy	
1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.2. niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem brak wcześniejszego leczenia uogólnionego raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PDL1, anty-CTLA4) lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej (kryterium 12-miesięcznego czasu do nawrotu nie dotyczy pacjentów z utkaniem sarkomatoidalnym / rhabdoidalnym);	ChPL: Brak odniesienia w ChPL Opdivo i ChPL Yervoy. Wytyczne kliniczne: EAU: nie należy stosować monoterapii / terapii skojarzonej ICI u pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub w ciągu sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego pembrolizumabem (siła zalecenia: słabe). Badania: Brak odniesienia. Opinie ekspertów: <i>prof. Jakub Kucharz: Zasadna. Proponuję doprecyzować zapis – u chorych z obecnością utkania sarkomatycznego/rhabdoidalnego powinna być możliwość zastosowania ipilimumabu z niwolumabem niezależnie od czasu wystąpienia progresji (również jeżeli doszło do niej w trakcie leczenia uzupełniającego).</i> <i>dr Wiesław Bał: Zamiast zaznaczonego obszaru „... CTLA-4); chorzy po leczeniu uzupełniającym pembrolizumabem: istnieje możliwość ponownego zastosowania ICI u chorych, u których od zakończenia immunoterapii uzupełniającej do czasu rozpoznania nawrotu choroby upłynęło więcej niż 12 miesięcy (u chorych z nawrotem raka z komponentą sarkomatoidalną/rhabdoidalną leczenie ICI można wdrożyć niezależnie od czasu, po którym doszło do nawrotu choroby) .</i>
1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.3. kabozantinibem w skojarzeniu z niwolumabem 2) brak wcześniejszego leczenia uogólnionego raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PDL1, anty-CTLA4) lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej;	ChPL: Brak odniesienia w ChPL Opdivo i ChPL Cabometyx. Wytyczne kliniczne: EAU: nie należy stosować monoterapii / terapii skojarzonej ICI u pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub w ciągu sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego pembrolizumabem (siła zalecenia: słabe). Badania: Brak odniesienia. Opinie ekspertów: <i>prof. Jakub Kucharz: Zasadna.</i>

Projekt programu lekowego B.10	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej. U chorych leczonych inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego schematem ipilimumab z niwolumabem przez okres minimum 2 lat, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia (dotyczy podawania niwolumabu) a następnie jego wznowienia (dotyczy podawania niwolumabu) - po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej. U chorych leczonych inhibitorem punktu kontrolnego układu immunologicznego i inhibitorem kinaz tyrozynowych (schematem niwolumabem z kabozantynibem) przez okres minimum 2 lat, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia zgodnie z „Kryteriami wyłączenia z programu”.	dr Wiesław Bał: <i>Zamiast zaznaczonego obszaru ;chorzy po leczeniu uzupełniającym pembrolizumabem: istnieje możliwość ponownego zastosowania ICI u chorych, u których od zakończenia immunoterapii uzupełniającej do czasu rozpoznania nawrotu choroby upłynęło więcej niż 12 miesięcy.</i> ChPL Yervoy: Brak odniesienia. ChPL Opdivo (niwolumab): W przypadku stosowania OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem leczenie produktem OPDIVO należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby. Leczenie produktem OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem lub innymi produktami leczniczymi należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to określone dla wskazania). Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkie, nowe zmiany w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po których następowało zmniejszenie się guza). Zaleca się, aby kontynuować leczenie niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji. ChPL Cabometyx (kabozantynib): Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Stosowanie niwolumabu należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności lub przez okres do 24 miesięcy u pacjentów bez progresji choroby. Wytyczne kliniczne: <u>PTOK, ESMO, EAU, SITC:</u> nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii z grupy ICI, po wcześniejszym jej zastosowaniu, w ramach leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (Siła zalecenia/Jakość dowodów: PTOK – nie wskazano; ESMO – I, D; EAU – słabe; SITC – nie wskazano). <u>EAU:</u> możliwość leczenia przerywanego jednym lekiem z grupy VEGF-TKI, w przypadku częściowej odpowiedzi lub choroby stabilnej utrzymującej przez co najmniej 6 miesięcy (Siła zalecenia: słabe). <u>ESMO:</u> przerwy w terapii VEGFR-TKI mogą nie wpływać na skuteczność leczenia (Jakość dowodów: I, C). <u>SITC:</u> W przypadku pacjentów poddawanych immunoterapii z powodu przerzutowego raka nerkowokomórkowego najlepsze dostępne dowody przemawiają za 2-letnim okresem leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (ICI) (poziom dowodów: 2); jednakże leczenie można kontynuować dłużej niż 2 lata, dostosowując je indywidualnie do potrzeb pacjenta (poziom dowodów: 3). Badania: <u>McKay 2020:</u> Niewielka liczba pacjentów zakwalifikowanych do przerywania leczenia niwolumabem uniemożliwiała rzetelną ocenę tego podejścia. Aktualne wyniki nie wskazują na zasadność

Projekt programu lekowego B.10	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
	stosowania strategii adaptacyjnej opartej na odpowiedzi na leczenie inhibitrami punktów kontrolnych u chorych z zaawansowanym rakiem nerki. <u>Cigliola 2026:</u> Wyniki sugerują, że ponowne zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych może być skuteczne niezależnie od wcześniejszej immunoterapii. Lepsze efekty obserwowane przy dłuższych przerwach (≥ 6 miesięcy) między kolejnymi liniami leczenia wskazują, że odstęp czasowy odgrywa istotną rolę w determinowaniu skuteczności. <u>Bimbatii 2022:</u> Na podstawie doświadczeń klinicznych można stwierdzić, że u większości pacjentów, którzy zakończyli leczenie mimo braku cech progresji choroby, utrzymywała się kontrola choroby przez okres przekraczający 18 miesięcy po jego zakończeniu. Wyższe ryzyko progresji obserwowano u chorych, u których czas trwania leczenia początkowo był krótszy niż 12 miesięcy lub nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi w badaniach obrazowych. Ponowne zastosowanie immunoterapii charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i może umożliwiać ponowną kontrolę choroby. <u>Vauchier 2022:</u> W analizie jednoczynnikowej zidentyfikowano różne czynniki prognostyczne dla PFS przy ponownym podaniu leku, jednak nie w analizie wieloczynnikowej. W analizie wieloczynnikowej zaobserwowano jedynie tendencje statystyczne u pacjentów, którzy nie byli leczeni w okresie między cyklami terapii ICI i u których PFS przy pierwszym podaniu ICI wynosiło >6 miesięcy. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> <i>Zmiany są zasadne, należy jednak zauważyć, że leczenie niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem z definicji trwa 24 miesiące (następnie kontynuowany jest sam kabozantynib), zatem zapis wymaga doprecyzowania dotyczący wznowiania leczenia.</i> <u>dr Wiesław Bał:</u> <i>Uwagi: brak definicji: bardzo dobra częściowa odpowiedź. Dodatkowo ekspert zaproponował uproszczenie zapisów: U chorych leczonych schematem ipilimumab z niwolumabem; U chorych leczonych schematem niwolumab z kabozantynibem.</i>
Schemat dawkowania leków w programie	
1. Dawkowanie Sposób podawania leków, zmniejszenie ich dawek oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia powodowane nietolerowanymi i niemożliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.	ChPL Opdivo (niwolumab): Jeśli u pacjenta z (...) RCC (...) jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 240 mg podawanych co 2 tygodnie na schemat 480 mg podawanych co 4 tygodnie, pierwszą dawkę 480 mg należy podać dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki 240 mg. Odwrotnie, jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 480 mg podawanych co 4 tygodnie na schemat 240 mg podawanych co 2 tygodnie, pierwszą dawkę 240 mg należy podać cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki 480 mg. OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy trwale odstawić w przypadku: • działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.; • utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia. W czasie podawania produktu OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku wstrzymania podawania jednego produktu, należy również wstrzymać podawanie drugiego produktu. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić albo podawanie

Projekt programu lekowego B.10	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
	skojarzone albo podawanie OPDIVO w monoterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta. W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z RCC leczonych produktem OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem: • Jeśli aktywność AlAT lub AspAT jest > 3 razy niż GGN ale ≤ 10 razy niż GGN bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej ≥ 2 razy niż GGN, należy wstrzymać podawanie produktu OPDIVO i kabozantynibu do czasu, gdy te działania niepożądane nie powrócą do stopnia 0-1. • Jeśli aktywność AlAT lub AspAT jest > 10 razy niż GGN lub > 3 razy niż GGN z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej ≥ 2 niż GGN, należy trwale odstawić leczenie produktem OPDIVO i kabozantynibem. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu OPDIVO stosowanego w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. ChPL Yervoy (ipilimumab): Leczenie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego może wymagać wstrzymania dawki lub zaprzestania leczenia produktem YERVOY. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu leczniczego. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia. OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy trwale odstawić w przypadku: • działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.; • utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia. W czasie podawania produktu YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem, w przypadku wstrzymania podawania jednego produktu, należy również wstrzymać podawanie drugiego produktu. Jeżeli podawanie zostanie wznowione po okresie wstrzymania, można wznowić albo podawanie skojarzone albo podawanie niwolumabu w monoterapii biorąc pod uwagę indywidualną ocenę pacjenta. ChPL Cabometyx (kabozantynib): Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki. Jeśli w monoterapii konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Gdy CABOMETYX jest podawany w skojarzeniu z niwolumabem, zaleca się zmniejszenie dawki leku CABOMETYX do 20 mg raz na dobę, a następnie do 20 mg co drugi dzień. Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane. Badania: <u>McKay 2020:</u> Niwolumab w dawce 240 mg dożylnie co 2 tyg. aż do wprowadzenia zmiany w protokole, która zmieniła dawkowanie niwolumabu na 480 mg dożylnie co 4 tyg.

Projekt programu lekowego B.10	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
	Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> <i>Zasadne.</i> <u>dr Wiesław Bał:</u> <i>Brak uwag.</i>
Badania diagnostyczne wykonywane w programie	
2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) badanie ogólne moczu – dla <i>kabozantynibu</i> , <i>kabozantynibu</i> z <i>niwolumabem</i> ; 7) oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla <i>ipilimumabu</i> z <i>niwolumabem</i> , <i>kabozantynibu</i> , <i>kabozantynibu</i> z <i>niwolumabem</i> ; 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 <i>kabozantynibem</i> , i <i>niwolumabem</i> w fazie monoterapii oraz <i>kabozantynibem</i> i <i>niwolumabem</i> w terapii skojarzonej; 2) co 3-6 tygodni – w fazie leczenia skojarzonego <i>ipilimumabem</i> z <i>niwolumabem</i> . W przypadku chorych leczonych danym schematem terapeutycznym przez okres dłuższy niż 3 lata i z utrzymującymi się prawidłowymi oraz stabilnymi wynikami oznaczeń laboratoryjnych (< 2 wg. CTCAE) istnieje możliwość wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych co drugi cykl leczenia (co 8 tygodni).	ChPL Yervoy (ipilimumab): <i>ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem</i> Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu. ChPL Opdivo (niwolumab): Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu. ChPL Cabometyx (kabozantynib): Brak odniesienia. Wytyczne kliniczne: PTOK: Strategia monitorowania chorych na raka nerkowokomórkowego po zakończeniu leczenia powinna się opierać na ryzyku nawrotu choroby (III, A). Badania: Brak odniesienia. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> <i>Zasadne.</i> <u>dr Wiesław Bał:</u> „wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych co drugi cykl leczenia (co 8 tygodni)” Wykreślić 8 tyg – jeśli chory nie dotrze na wizytę przez 2 tyg i badanie będzie po 10 tyg? Taka sytuacja nie ma klinicznego znaczenia.
3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru; 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 2) w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 3) w przypadku wstrzymania leczenia (dotyczy chorych, u których stwierdzono całkowitą lub częściową remisję choroby nowotworowej) badania obrazowe powinny być wykonywane; co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat trwania przerwy w leczeniu oraz co 6 miesięcy w kolejnych latach - przy utrzymywaniu się stabilnego obrazu klinicznego	ChPL: Brak odniesienia w ChPL Opdivo, ChPL Yervoy.i ChPL Cabometyx. Wytyczne kliniczne: PTOK: Strategia monitorowania chorych na raka nerkowokomórkowego po zakończeniu leczenia powinna się opierać na ryzyku nawrotu choroby (III, A). ESMO: Brak dowodów pozwalających sformułować zalecenia dotyczące częstotliwości badań obrazowych w ramach obserwacji pacjentów z przerzutowym lub zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Badania: Brak odniesienia. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> <i>Zasadne.</i> <u>dr Wiesław Bał:</u> <i>Brak uwag.</i>

Projekt programu lekowego B.10	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
II LINIA LECZENIA	
Świadczeniobiorcy	
1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.2. niwolumabem 1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym; 2) brak wcześniejszego leczenia uogólnionego raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PDL1, anty-CTLA4) lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej;	ChPL Opdivo (niwolumab): Brak odniesienia. Wytyczne kliniczne: <u>EAU:</u> nie należy stosować monoterapii / terapii skojarzonej ICI u pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub w ciągu sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego pembrolizumabem (siła zalecenia: słabe). Badania: <u>Cigliola 2026:</u> Wyniki sugerują, że ponowne zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych może być skuteczne niezależnie od wcześniejszej immunoterapii. Lepsze efekty obserwowane przy dłuższych przerwach (≥6 miesięcy) między kolejnymi liniami leczenia wskazują, że odstęp czasowy odgrywa istotną rolę w determinowaniu skuteczności. <u>Bimbatii 2022:</u> Na podstawie doświadczeń klinicznych można stwierdzić, że u większości pacjentów, którzy zakończyli leczenie mimo braku cech progresji choroby, utrzymywała się kontrola choroby przez okres przekraczający 18 miesięcy po jego zakończeniu. Wyższe ryzyko progresji obserwowano u chorych, u których czas trwania leczenia początkowo był krótszy niż 12 miesięcy lub nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi w badaniach obrazowych. Ponowne zastosowanie immunoterapii charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i może umożliwiać ponowną kontrolę choroby. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> <i>Zasadne.</i> <u>dr Wiesław Bał:</u> <i>Zamiast zaznaczonego obszaru :chorzy po leczeniu uzupełniającym pembrolizumabem: istnieje możliwość ponownego zastosowania ICI u chorych, u których od zakończenia immunoterapii uzupełniającej do czasu rozpoznania nawrotu choroby upłynęło więcej niż 12 miesięcy</i>
2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej. U chorych leczonych inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego przez okres minimum 2 lat, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej.	ChPL Opdivo (niwolumab): Leczenie produktem OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem lub innymi produktami leczniczymi należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to określone dla wskazania). Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkie, nowe zmiany w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po których następowało zmniejszenie się guza). Zaleca się, aby kontynuować leczenie niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji. ChPL Cabometyx (kabozyntynib): Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Projekt programu lekowego B.10	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia zgodnie z „Kryteriami wyłączenia z programu”.	Wytyczne kliniczne: <u>PTOK, ESMO, EAU, SITC</u>: nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii z grupy ICI, po wcześniejszym jej zastosowaniu, w ramach leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (Siła zalecenia/Jakość dowodów: PTOK – nie wskazano; ESMO – I, D; EAU – słabe; SITC – nie wskazano). <u>EAU</u>: możliwość leczenia przerywanego jednym lekiem z grupy VEGF-TKI, w przypadku częściowej odpowiedzi lub choroby stabilnej utrzymującej przez co najmniej 6 miesięcy (Siła zalecenia: słabe). <u>ESMO</u>: przerwy w terapii VEGFR-TKI mogą nie wpływać na skuteczność leczenia (Jakość dowodów: I, C). <u>SITC</u>: W przypadku pacjentów poddawanych immunoterapii z powodu przerzutowego raka nerkowokomórkowego najlepsze dostępne dowody przemawiają za 2-letnim okresem leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (ICI) (poziom dowodów: 2); jednakże leczenie można kontynuować dłużej niż 2 lata, dostosowując je indywidualnie do potrzeb pacjenta (poziom dowodów: 3). Badania: <u>Cigliola 2026</u>: Wyniki sugerują, że ponowne zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych może być skuteczne niezależnie od wcześniejszej immunoterapii. Lepsze efekty obserwowane przy dłuższych przerwach (≥6 miesięcy) między kolejnymi liniami leczenia wskazują, że odstęp czasowy odgrywa istotną rolę w determinowaniu skuteczności. <u>Bimbatii 2022</u>: Na podstawie doświadczeń klinicznych można stwierdzić, że u większości pacjentów, którzy zakończyli leczenie mimo braku cech progresji choroby, utrzymywała się kontrola choroby przez okres przekraczający 18 miesięcy po jego zakończeniu. Wyższe ryzyko progresji obserwowano u chorych, u których czas trwania leczenia początkowo był krótszy niż 12 miesięcy lub nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi w badaniach obrazowych. Ponowne zastosowanie immunoterapii charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i może umożliwiać ponowną kontrolę choroby. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz</u>: <i>Zasadne.</i> <u>dr Wiesław Bał</u>: <i>Brak uwag.</i>
Schemat dawkowania leków w programie	
1. Dawkowanie Sposób podawania leków, zmniejszenie ich dawek oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia powodowane nietolerowanymi i niemożliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.	ChPL Cabometyx (kabozantynib): Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki. Jeśli w monoterapii konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane.

Projekt programu lekowego B.10	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
	ChPL Opdivo (niwolumab): Jeśli u pacjenta z (...) RCC (...) jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 240 mg podawanych co 2 tygodnie na schemat 480 mg podawanych co 4 tygodnie, pierwszą dawkę 480 mg należy podać dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki 240 mg. Odwrotnie, jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 480 mg podawanych co 4 tygodnie na schemat 240 mg podawanych co 2 tygodnie, pierwszą dawkę 240 mg należy podać cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki 480 mg. OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy trwale odstawić w przypadku: • działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.; • utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu OPDIVO stosowanego w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Badania: <u>McKay 2020:</u> Niwolumab w dawce 240 mg dożylnie co 2 tyg. aż do wprowadzenia zmiany w protokole, która zmieniła dawkowanie niwolumabu na 480 mg dożylnie co 4 tyg. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> <i>Zasadne.</i> <u>dr Wiesław Bał:</u> <i>Brak uwag.</i>
Badania diagnostyczne wykonywane w programie	
2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) badanie ogólne moczu – dla <i>kabozantynibu</i>; 7) oznaczenie stężenia fT4 i TSH – dla <i>kabozantynibu</i> i <i>niwolumabu</i>; 8) pomiar ciśnienia tętniczego; 9) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 4-8 tygodni. W przypadku chorych leczonych danym schematem terapeutycznym przez okres dłuższy niż 3 lata i z utrzymującymi się prawidłowymi oraz stabilnymi wynikami oznaczeń laboratoryjnych (< 2 wg. CTCAE) istnieje możliwość wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych co drugi cykl leczenia (co 8 tygodni).	ChPL Opdivo (niwolumab): Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu. ChPL Cabometyx (kabozantynib): Brak odniesienia. Wytyczne kliniczne: <u>PTOK:</u> Strategia monitorowania chorych na raka nerkowokomórkowego po zakończeniu leczenia powinna się opierać na ryzyku nawrotu choroby (III, A). Badania: Brak odniesienia. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> <i>Zasadne.</i> <u>dr Wiesław Bał:</u> „wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych co drugi cykl leczenia (co 8 tygodni) Wykreślić 8 tyg
3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru; 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;	ChPL: Brak odniesienia w ChPL Opdivo i ChPL Cabometyx.

Projekt programu lekowego B.10	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
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 przypadku wstrzymania leczenia (dotyczy chorych, u których stwierdzono całkowitą lub częściową remisję choroby nowotworowej) badania obrazowe powinny być wykonywane; co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat trwania przerwy w leczeniu oraz co 6 miesięcy w kolejnych latach - przy utrzymywaniu się stabilnego obrazu klinicznego;	Wytyczne kliniczne: <u>PTOK:</u> Strategia monitorowania chorych na raka nerkowokomórkowego po zakończeniu leczenia powinna się opierać na ryzyku nawrotu choroby (III, A). <u>ESMO:</u> Brak dowodów pozwalających sformułować zalecenia dotyczące częstotliwości badań obrazowych w ramach obserwacji pacjentów z przerzutowym lub zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Badania: Brak odniesienia. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> <i>Zasadne.</i> <u>dr Wiesław Bał:</u> <i>Brak uwag.</i>
III LINIA LECZENIA	
Świadczeniobiorcy	
1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia 1.2.2. 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 uogólnionego raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego o aktywności anty-PD-1/ PDL1, anty-CTLA4 (w tym leczenia adiuwantowego) lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej;	ChPL: Brak odniesienia w ChPL Opdivo. Wytyczne kliniczne: <u>EAU:</u> nie należy stosować monoterapii / terapii skojarzonej ICI u pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub w ciągu sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego pembrolizumabem (siła zalecenia: słabe). Badania: <u>Cigliola 2026:</u> Wyniki sugerują, że ponowne zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych może być skuteczne niezależnie od wcześniejszej immunoterapii. Lepsze efekty obserwowane przy dłuższych przerwach (≥6 miesięcy) między kolejnymi liniami leczenia wskazują, że odstęp czasowy odgrywa istotną rolę w determinowaniu skuteczności. <u>Bimbatii 2022:</u> Na podstawie doświadczeń klinicznych można stwierdzić, że u większości pacjentów, którzy zakończyli leczenie mimo braku cech progresji choroby, utrzymywała się kontrola choroby przez okres przekraczający 18 miesięcy po jego zakończeniu. Wyższe ryzyko progresji obserwowano u chorych, u których czas trwania leczenia początkowo był krótszy niż 12 miesięcy lub nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi w badaniach obrazowych. Ponowne zastosowanie immunoterapii charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i może umożliwić ponowną kontrolę choroby. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> <i>Zapis jak dla II linii leczenia.</i> <u>dr Wiesław Bał:</u> <i>Zamiast zaznaczonego obszaru ;chorzy po leczeniu uzupełniającym pembrolizumabem: istnieje możliwość ponownego zastosowania ICI u chorych, u których od zakończenia immunoterapii uzupełniającej do czasu rozpoznania nawrotu choroby upłynęło więcej niż 12 miesięcy</i>

Projekt programu lekowego B.10	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej. U chorych leczonych inhibitorem punktu kontrolnego układu immunologicznego przez okres minimum 2 lat, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia zgodnie z „Kryteriami wyłączenia z programu”.	ChPL Opdivo (niwolumab): Leczenie produktem OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem lub innymi produktami leczniczymi należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta (i do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli jest to określone dla wskazania). Obserwowano atypowe odpowiedzi (tj. początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkie, nowe zmiany w ciągu pierwszych kilku miesięcy, po których następowało zmniejszenie się guza). Zaleca się, aby kontynuować leczenie niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, u których wystąpią początkowe objawy progresji choroby, do czasu potwierdzenia takiej progresji. ChPL Cabometyx (kabozantynib): Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Wytyczne kliniczne: <u>PTOK, ESMO, EAU, SITC:</u> nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii z grupy ICI, po wcześniejszym jej zastosowaniu, w ramach leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (Siła zalecenia/Jakość dowodów: PTOK – nie wskazano; ESMO – I, D; EAU – słabe; SITC – nie wskazano). <u>EAU:</u> możliwość leczenia przerywanego jednym lekiem z grupy VEGF-TKI, w przypadku częściowej odpowiedzi lub choroby stabilnej utrzymującej przez co najmniej 6 miesięcy (Siła zalecenia: słabe). <u>ESMO:</u> przerwy w terapii VEGFR-TKI mogą nie wpływać na skuteczność leczenia (Jakość dowodów: I, C). <u>SITC:</u> W przypadku pacjentów poddawanych immunoterapii z powodu przerzutowego raka nerkowokomórkowego najlepsze dostępne dowody przemawiają za 2-letnim okresem leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (ICI) (poziom dowodów: 2); jednakże leczenie można kontynuować dłużej niż 2 lata, dostosowując je indywidualnie do potrzeb pacjenta (poziom dowodów: 3). Badania: <u>Cigliola 2026:</u> Wyniki sugerują, że ponowne zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych może być skuteczne niezależnie od wcześniejszej immunoterapii. Lepsze efekty obserwowane przy dłuższych przerwach (≥6 miesięcy) między kolejnymi liniami leczenia wskazują, że odstęp czasowy odgrywa istotną rolę w determinowaniu skuteczności. <u>Bimbatii 2022:</u> Na podstawie doświadczeń klinicznych można stwierdzić, że u większości pacjentów, którzy zakończyli leczenie mimo braku cech progresji choroby, utrzymywała się kontrola choroby przez okres przekraczający 18 miesięcy po jego zakończeniu. Wyższe ryzyko progresji obserwowano u chorych, u których czas trwania leczenia początkowo był krótszy niż 12 miesięcy lub nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi w badaniach obrazowych. Ponowne zastosowanie immunoterapii charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i może umożliwiać ponowną kontrolę choroby. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> <i>Zasadne.</i> <u>dr Wiesław Bał:</u> <i>Brak uwag.</i>

Projekt programu lekowego B.10	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
Schemat dawkowania leków w programie	
1. Dawkowanie Sposób podawania leków, zmniejszenie ich dawek oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia powodowane nietolerowanymi i niemożliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.	ChPL Cabometyx (kabozantynib): Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki. Jeśli w monoterapii konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane. ChPL Opdivo (niwolumab): Jeśli u pacjenta z (...) RCC (...) jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 240 mg podawanych co 2 tygodnie na schemat 480 mg podawanych co 4 tygodnie, pierwszą dawkę 480 mg należy podać dwa tygodnie po podaniu ostatniej dawki 240 mg. Odwrotnie, jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 480 mg podawanych co 4 tygodnie na schemat 240 mg podawanych co 2 tygodnie, pierwszą dawkę 240 mg należy podać cztery tygodnie po podaniu ostatniej dawki 480 mg. OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy trwale odstawić w przypadku: • działań niepożądanych stopnia 4. lub nawracających stopnia 3.; • utrzymujących się działań niepożądanych stopnia 2. lub 3. pomimo modyfikacji leczenia. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki produktu OPDIVO stosowanego w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Badania: <u>McKay 2020:</u> Niwolumab w dawce 240 mg dożylnie co 2 tyg. aż do wprowadzenia zmiany w protokole, która zmieniła dawkowanie niwolumabu na 480 mg dożylnie co 4 tyg. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> <i>Zasadne.</i> <u>dr Wiesław Bał:</u> <i>Brak uwag.</i>
Badania diagnostyczne wykonywane w programie	
2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) badanie ogólne moczu – dla <i>kabozantynibu</i>; 7) oznaczenie stężenia FT4 i TSH; 8) pomiar ciśnienia tętniczego; 9) inne badania w razie wskazań klinicznych.	ChPL Opdivo (niwolumab): Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu. ChPL Cabometyx (kabozantynib): Brak odniesienia. Wytyczne kliniczne: <u>PTOK:</u> Strategia monitorowania chorych na raka nerkowokomórkowego po zakończeniu leczenia powinna się opierać na ryzyku nawrotu choroby (III, A). Badania: Brak odniesienia.

Projekt programu lekowego B.10	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 4-8 tygodni. W przypadku chorych leczonych danym schematem terapeutycznym przez okres dłuższy niż 3 lata i z utrzymującymi się prawidłowymi oraz stabilnymi wynikami oznaczeń laboratoryjnych (< 2 wg. CTCAE) istnieje możliwość wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych co drugi cykl leczenia (co 8 tygodni).	Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz</u>: <i>Zasadne.</i> <u>dr Wiesław Bał</u>: „wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych co drugi cykl leczenia (co 8 tygodni) Wykreślić 8 tyg
3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru; 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 2) w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 3) w przypadku wstrzymania leczenia (dotyczy chorych, u których stwierdzono całkowitą lub częściową remisję choroby nowotworowej badania obrazowe powinny być wykonywane; co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat trwania przerwy w leczeniu oraz co 6 miesięcy w kolejnych latach - przy utrzymywaniu się stabilnego obrazu klinicznego);	ChPL: Brak odniesienia w ChPL Opdivo i ChPL Cabometyx. Wytyczne kliniczne: PTOK: Strategia monitorowania chorych na raka nerkowokomórkowego po zakończeniu leczenia powinna się opierać na ryzyku nawrotu choroby (III, A). ESMO: Brak dowodów pozwalających sformułować zalecenia dotyczące częstotliwości badań obrazowych w ramach obserwacji pacjentów z przerzutowym lub zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Badania: Brak odniesienia. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz</u>: <i>Zasadne.</i> <u>dr Wiesław Bał</u>: <i>Brak uwag.</i>

Podsumowanie i wnioski z oceny proponowanych zmian:

1. Modyfikacja zapisu dotyczącego dawkowania leków w programie w I, II oraz III linii leczenia, o zmniejszaniu ich dawek oraz ewentualnym czasowym wstrzymaniu leczenia, poprzez dodanie informacji „powodowane nietolerowanymi i niemożliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi”.

Zapis ten jest zgodny z Charakterystykami Produktów Lecniczych Opdivo (niwolumab), Cabometyx (kabozantynib) oraz Yervoy (ipilimumab) w zakresie wstrzymania leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych. Jednakże zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Yervoy oraz ChPL Opdivo (niwolumab) nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego. Jedynie w ChPL Cabometyx wskazano na możliwość zmniejszenia dawki kabozantynibu stosowanego w monoterapii w razie podejrzanego działania niepożądanego. W badaniach i wytycznych klinicznych nie odnaleziono informacji dotyczących ocenianego zapisu. W opinii ekspertów zmiana ta jest zasadna bez dodatkowych uwag.

2. Zmiany w zapisie szczegółowych kryteriów kwalifikacji do leczenia:

- niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia, w brzmieniu: „lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej (kryterium 12-miesięcznego czasu do nawrotu nie dotyczy pacjentów z utkaniem sarkomatoidalnym / rhabdoidnym)”.
- kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem w I linii leczenia, w brzmieniu: „lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej”;

- niwolumabem w II oraz III linii leczenia, w brzmieniu: lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej”.

Zmiany umożliwiające ponowne zastosowanie ICI w przypadku stwierdzenia nawrotu choroby po poprzedniej immunoterapii uzupełniającej. W ChPL Opdivo (niwolumab), Cabometyx (kabozantynib) oraz Yervoy (ipilimumab) nie odnaleziono odniesienia do proponowanego zapisu. Według wytycznych klinicznych (EAU 2026) nie należy stosować immunoterapii z wykorzystaniem ICI po leczeniu uzupełniającym pembrolizumbem. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że zalecenia te odnoszą się do nawrotu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii uzupełniającej. Proponowana zmiana wydłuża natomiast ten okres do ponad 12 miesięcy (w wyjątku raka sarkomatoidalnego/rhabdoidnego). W badaniach nie odnaleziono odniesienia to ww. zapisu. Jedynie w publikacji Grunwald 2025, opisaney w ramach dodatkowych informacji o skuteczności i bezpieczeństwie, zawarto konsensus ekspercki o zasadności stosowania standardowego leczenia pierwszej linii po ponad 12 miesiącach od leczenia adjuwantowego. Uwagi ekspertów miały charakter doprecyzowujący.

3. Usunięto zapis zawarty w ogólnych kryteriach kwalifikacji w leczeniu I linii, o następującym brzmieniu: „brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki”.

Zapis ujednoliciący, wynikający ze zmiany szczegółowych kryteriów kwalifikacji do leczenia, która została opisana powyżej.

4. Dodano zapis określający czas leczenia inhibitorem punktów kontrolnych / inhibitorem kinaz tyrozynowych w programie lekowym w I, II oraz III linii leczenia. Zapis dotyczy możliwości wstrzymania leczenia wśród pacjentów, u których potwierdzona została całkowita lub bardzo dobra częściowa odpowiedź, a następnie jego wznowienia po stwierdzeniu nawrotu lub progresji choroby. Dodatkowo doprecyzowano, iż leczenie inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii powinno trwać minimum 6 miesięcy, a leczenie inhibitorem punktów kontrolnych minimum 2 lata oraz stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

Zapis umożliwiający zastosowanie przerwy w leczeniu, a także jego wznowienia w przypadku nawrotu lub progresji choroby. W ChPL Yervoy (ipilimumab) nie odnaleziono informacji odnoszących się do zasadności proponowanej zmiany. W ChPL Cabometyx (kabozantynib) oraz Opdivo (niwolumab) określono, iż czas leczenia powinien trwać **do 24 miesięcy** w przypadku braku progresji choroby. Zapis w proponowanym programie lekowym określa, że leczenie schematem niwolumab + ipilimumab/kabozantynib powinno trwać **minimum 24 miesiące**. W związku z tym, propozycja zmiany w programie lekowym jest niezgodna z zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych dotyczących czasu leczenia. Zalecenie SITC również wskazuje na 2-letni okres leczenia ICI, jednakże dopuszcza jego kontynuację indywidualnie według potrzeb pacjenta. Ponadto w polskich oraz zagranicznych wytycznych nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii z grupy ICI po jej wcześniejszym stosowaniu. W wytycznych EAU oraz ESMO wskazuje się na możliwość stosowania przerw w leczeniu jednym lekiem TKI, w przypadku pacjentów z chorobą stabilną lub częściową odpowiedzią, utrzymującą się przez minimum 6 miesięcy, a przerwy te mogą nie mieć wpływu na skuteczność terapii. Odnalezione badania nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie w zakresie efektywności klinicznej ponownego leczenia zaawansowanego raka nerki z wykorzystaniem ICI i TKI, po jego uprzednim wstrzymaniu w wyniku uzyskania odpowiedzi na leczenie. W opinii prof. Kucharza przedmiotowa zmiana jest zasadna, jednakże również zwraca uwagę na nieprecyzyjny zapis określający kryterium wymaganego czasu leczenia: „*należy jednak zauważyć, że leczenie niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem z definicji trwa 24 miesiące (następnie kontynuowany jest sam kabozantynib), zatem zapis wymaga doprecyzowania dotyczący wznowiania leczenia*”. Dr Bal natomiast zwraca uwagę na brak definicji bardzo dobrej częściowej odpowiedzi, a także proponuje uproszczenie zapisów.

5. Wprowadzono następujący zapis odnoszący się do monitorowania bezpieczeństwa leczenia w programie: „W przypadku chorych leczonych danym schematem terapeutycznym przez okres dłuższy niż 3 lata i z utrzymującymi się prawidłowymi oraz stabilnymi wynikami oznaczeń laboratoryjnych (< 2 wg CTCAE) istnieje możliwość wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych co drugi cykl leczenia (co 8 tygodni)”. Zapis ten został wprowadzony w częściach dotyczących I, II oraz III linii leczenia.

W punkcie odnoszącym się do monitorowania bezpieczeństwa leczenia zaproponowano zmianę skutkującą zmniejszeniem częstotliwości wykonywania badań laboratoryjnych. W ChPL Cabometyx (kabozantynib) nie odnaleziono informacji odnoszącej się do zasadności wprowadzenia modyfikacji monitorowania bezpieczeństwa terapii. W ChPL Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) natomiast wskazano na konieczność stałego monitorowania pacjentów przez co najmniej 5 miesięcy od podania ostatniej dawki leku. Zalecenie PTOK określa, iż monitorowanie po zakończeniu leczenia powinno się opierać na ryzyku nawrotu choroby, jednak nie precyzuje częstotliwości wykonywania badań. W badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nie odnaleziono informacji dotyczących monitorowania leczenia. W opinii prof. Kucharza zmiana ta jest zasadna, bez dodatkowych uwag. Dr Bal natomiast proponuje wykreślenie części określającej wykonywanie kontrolnych badań co 8 tygodni, ze względu na możliwe odstępstwa od wykonywania badań oraz fakt, iż doprecyzowanie to nie ma klinicznego znaczenia.

6. Wprowadzono zapisy odnoszące się do monitorowania skuteczności leczenia w I, II, III linii brzmiały: „w przypadku wstrzymania leczenia (dotyczy chorych, u których stwierdzono całkowitą lub częściową remisję choroby nowotworowej) badania obrazowe powinny być wykonywane; co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat trwania przerwy w leczeniu oraz co 6 miesięcy w kolejnych latach – przy utrzymywaniu się stabilnego obrazu klinicznego”.

W punkcie odnoszącym się do monitorowania skuteczności leczenia zaproponowano dodatkowy zapis dotyczący wykonywania badań obrazowych wśród pacjentów, u których zastosowano wstrzymanie terapii, w związku z uzyskaniem częściowej/całkowitej remisji choroby. W ChPL Cabometyx (kabozantynib) ChPL Opdivo (niwolumab), ChPL Yervoy (ipilimumab) oraz badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nie odnaleziono informacji odnoszącej się do zasadności wprowadzenia modyfikacji monitorowania skuteczności terapii. Zalecenie PTOK określa, iż monitorowanie po zakończeniu leczenia powinno się opierać na ryzyku nawrotu choroby, jednak nie precyzuje częstotliwości wykonywania badań. Według ESMO natomiast wskazano na brak dowodów pozwalających na sformułowanie zalecenia w zakresie odpowiedniej częstotliwości wykonywania badań obrazowych wśród pacjentów chorujących na RCC. W opinii prof. Kucharza oraz dr Bala zmiana ta jest zasadna, bez dodatkowych uwag.

6. Ocena zmian w katalogu chemioterapii

W dołączonych do zlecenia MZ załącznikach katalogu chemioterapii zaproponowano zmiany dotyczące możliwości wstrzymania leczenia z wykorzystaniem: aksytynibu, ewerolimus, pazopanibu, sunitynibu lub sorafenibu po uzyskaniu całkowitej/częściowej odpowiedzi, a także jego wznowienia w przypadku wystąpienia progresji lub nawrotu choroby.

Poniższa tabela obrazuje zaproponowane zmiany w załącznikach do katalogu chemioterapii dla ww. substancji czynnych, we wskazaniu: Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10: C64) (zaznaczone wyróżnieniem tekstu) wraz z oceną na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych, wytycznych praktyki klinicznej, odnalezionych badań klinicznych oraz opinii ekspertów.

Tabela 14. Ocena proponowanych zmian w załącznikach do katalogu chemioterapii dla substancji czynnych: aksytynib, ewerolimus, pazopanib, sunitynib, sorafenib, we wskazaniu: Nowotwór złośliwy nerki z wyj. miedniczki nerkowej (ICD-10: C64)

Załącznik do katalogu chemioterapii	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
Załącznik C.88.c. SUNITINIB – nowotwór w stadium zaawansowanym, – korzystne lub pośrednie rokowanie wg IMDC, – niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka nerki (nie dotyczy chorych z nietolerancją pazopanibu albo sorafenibu), – uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępnie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego. Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu (za wyjątkiem oligoprogresji – zgodnie z definicją w załączniku B.10.) lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie. <u>U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia.</u> W przypadku nietolerancji leczenia sunitynibem możliwa jest, w uzasadnionych przypadkach, zmiana terapii na inny lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowany w katalogu chemioterapii w tym wskazaniu (sorafenib, pazopanib) lub odwrotnie tj. innego leku na sunitynib, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.	ChPL: Brak odniesienia. Wytyczne kliniczne: <u>EAU:</u> możliwość leczenia przerywanego jednym lekiem z grupy VEGF-TKI, w przypadku częściowej odpowiedzi lub choroby stabilnej utrzymującej przez co najmniej 6 miesięcy (Siła zalecenia: słabe). <u>ESMO:</u> przerwy w terapii VEGFR-TKI mogą nie wpływać na skuteczność leczenia (Jakość dowodów: I, C). Badania: <u>Kao 2015:</u> Terapia VEGFR-TKI może być przerywana, przynajmniej czasowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie u pacjentów z mRCC, u których choroba jest wystarczająco kontrolowana dzięki TKI. Po ponownym włączeniu terapii TKI u wszystkich pacjentów zaobserwowano ogólną korzyść kliniczną. <u>Ornstein 2017:</u> Podawanie sunitynibu z okresowymi dłuższymi przerwami w leczeniu jest wykonalne, a skuteczność kliniczna nie wydaje się ograniczona. Wyniki badania sugerują, że zastosowanie tego podejścia u wybranych pacjentów może skutkować zmniejszeniem działań niepożądanych, poprawą jakości życia, oszczędnościami finansowymi oraz potencjalnie lepszymi wynikami klinicznymi. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> Zasadne. <u>dr Wiesław Bał:</u> Brak uwagi.
Załącznik C.89.c. SORAFENIB – nowotwór w stadium zaawansowanym, – korzystne lub pośrednie rokowanie wg IMDC,	ChPL: Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

Załącznik do katalogu chemioterapii	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
– niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (nie dotyczy chorych z nietolerancją sunitynibu lub pazopanibu), – udokumentowane niepowodzenie leczenia cytokinami (nie dotyczy chorych z nietolerancją sunitynibu lub pazopanibu), – uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępianie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego. Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu (za wyjątkiem oligoprogresji – zgodnie z definicją w załączniku B.10.) lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie. <u>U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia.</u> W przypadku nietolerancji leczenia sorafenibem możliwa jest, w uzasadnionych przypadkach, zmiana terapii na inny lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowany w katalogu chemioterapii w tym wskazaniu (sunitinib, pazopanib) lub odwrotnie tj. innego leku na sorafenib, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.	Wytyczne kliniczne: <u>EAU:</u> możliwość leczenia przerywanego jednym lekiem z grupy VEGF-TKI, w przypadku częściowej odpowiedzi lub choroby stabilnej utrzymującej przez co najmniej 6 miesięcy (Siła zalecenia: słabe). <u>ESMO:</u> przerwy w terapii VEGFR-TKI mogą nie wpływać na skuteczność leczenia (Jakość dowodów: I, C). Badania: <u>Kao 2015:</u> Terapia VEGFR-TKI może być przerywana, przynajmniej czasowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie u pacjentów z mRCC, u których choroba jest wystarczająco kontrolowana dzięki TKI. Po ponownym włączeniu terapii TKI u wszystkich pacjentów zaobserwowano ogólną korzyść kliniczną. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> Zasadne. <u>dr Wiesław Bał:</u> Brak uwag.
Załącznik C.91.a. EVEROLIMUS – nowotwór w stadium zaawansowanym, – udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (jedna albo dwie linie) lub udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem immunoterapii albo immunoterapii i inhibitorów kinaz tyrozynowych, – 2 albo 3 linia leczenia, – może być stosowany jako kontynuacja rozpoczętej terapii u pacjentów, którzy byli leczeni wcześniej cytokinami i inhibitorami kinaz tyrozynowych oraz rozpoczęli leczenie ewerolimusem w programie lekowym na zasadach w nim obowiązujących. Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu (za wyjątkiem oligoprogresji – zgodnie z definicją w załączniku B.10.) lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie. <u>U chorych leczonych inhibitorem kinaz mTOR w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia.</u>	ChPL: Brak odniesienia. Wytyczne kliniczne: Brak odniesienia do proponowanej zmiany. Badania: Brak odniesienia. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> Zasadne. <u>dr Wiesław Bał:</u> Brak uwag.

Załącznik do katalogu chemioterapii	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
Załącznik C.99. AKSITINIB <i>Leczenie zaawansowanego stadium nowotworu nerkowokomórkowego, z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych, u dorosłych pacjentów po udokumentowanym niepowodzeniu leczenia 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.</i> <i>Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie.</i> <i>U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia.</i>	ChPL: Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo jest obserwowana korzyść kliniczna lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, których nie można opanować jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi lub poprzez dostosowanie dawki. Wytyczne kliniczne: EAU: możliwość leczenia przerywanego jednym lekiem z grupy VEGF-TKI, w przypadku częściowej odpowiedzi lub choroby stabilnej utrzymującej przez co najmniej 6 miesięcy (Siła zalecenia: słabe). ESMO: przerwy w terapii VEGFR-TKI mogą nie wpływać na skuteczność leczenia (Jakość dowodów: I, C). Badania: Brak odniesienia. Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz:</u> Proponuję uzupełnić zapis o „za wyjątkiem oligoprogresji – zgodnie z definicją w załączniku B.10.”. <u>dr Wiesław Bał:</u> Zamiast: Leczenie zaawansowanego stadium nowotworu nerkowokomórkowego, z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych, u dorosłych pacjentów po udokumentowanym niepowodzeniu leczenia 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. Leczenie zaawansowanego stadium raka nerkowokomórkowego (z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych), u dorosłych pacjentów z udokumentowanym niepowodzeniem leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (stosowanych w monoterapii w lub w skojarzeniu z inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego lub po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego o aktywności anty-PD-1/PD-L1, anty-CTLA4 (druga linia leczenia choroby zaawansowanej)
Załącznik C.107.a. (projekt) PAZOPANIB – ukończony 18. rok życia, – nowotwór w stadium zaawansowanym, – korzystne lub pośrednie rokowanie wg IMDC, – niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka nerki (nie dotyczy chorych z nietolerancją sunitynibu albo sorafenibu), – uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępnie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego. <i>Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu (za wyjątkiem oligoprogresji – zgodnie z definicją w załączniku B.10.) lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.</i> <i>U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie</i>	ChPL: Brak odniesienia. Wytyczne kliniczne: EAU: możliwość leczenia przerywanego jednym lekiem z grupy VEGF-TKI, w przypadku częściowej odpowiedzi lub choroby stabilnej utrzymującej przez co najmniej 6 miesięcy (Siła zalecenia: słabe). ESMO: przerwy w terapii VEGFR-TKI mogą nie wpływać na skuteczność leczenia (Jakość dowodów: I, C). Badania: <u>Kao 2015:</u> Terapia VEGFR-TKI może być przerywana, przynajmniej czasowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie u pacjentów z mRCC, u których choroba jest wystarczająco kontrolowana dzięki TKI. Po ponownym włączeniu terapii TKI u wszystkich pacjentów zaobserwowano ogólną korzyść kliniczną.

Załącznik do katalogu chemioterapii	Ocena zmian: ChPL / wytyczne / badania / eksperci
jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia. W przypadku nietolerancji leczenia pazopanibem możliwa jest, w uzasadnionych przypadkach, zmiana terapii na inny lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowany w katalogu chemioterapii w tym wskazaniu (sorafenib, sunitynib) lub odwrotnie tj. innego leku na pazopanib, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.	Opinie ekspertów: <u>prof. Jakub Kucharz</u>: Zasadne. <u>dr Wiesław Bał</u>: Brak uwag.

Podsumowanie i wnioski z oceny proponowanych zmian:

1. W załącznikach: C.88.c. Sunitinib, C.89.c. Sorafenib, C.99. Aksitinib oraz C.107.a. Pazopanib dodano zapis: „U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia”.

Zapis umożliwiający zastosowanie przerwy w leczeniu, a także jego wznowienia w przypadku nawrotu lub progresji choroby. Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych dla substancji czynnych aksytynib i sorafenib, leczenie należy kontynuować tak długo jak obserwowana jest korzyść kliniczna. Nie odnaleziono odniesień do innych substancji czynnych, a także zasadności wstrzymania leczenia w przypadku potwierdzenia odpowiedzi, a następnie jego wznowienia w wyniku nawrotu lub progresji choroby. W wytycznych EAU oraz ESMO wskazuje się na możliwość stosowania przerw w leczeniu jednym lekiem TKI, w przypadku pacjentów z chorobą stabilną lub częściową odpowiedzią, utrzymującą się przez minimum 6 miesięcy, a przerwy te mogą nie mieć wpływu na skuteczność terapii. W badaniach włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego wnioski wskazują, iż terapia VEGFR-TKI może zostać przerwana, a ponowne stosowanie terapii wiązało się z ogólną korzyścią kliniczną. Należy jednak podkreślić, iż z uwagi na jakość odnalezionych dowodów naukowych, a także ograniczenia ich wyników (które zostały wskazane w rozdziale 4.5.) nie można jednoznacznie wnioskować w zakresie efektywności klinicznej ponownego leczenia zaawansowanego raka nerki z wykorzystaniem TKI, po jego uprzednim wstrzymaniu w wyniku uzyskania odpowiedzi na leczenie. Ponadto nie odnaleziono w badaniach odniesienia do zasadności przedmiotowej zmiany w przypadku aksytynibu. W opinii prof. Kucharza oraz dr Bała przedmiotowe zmiany są zasadne, bez dodatkowych uwag. Jedynie w przypadku aksytynibu eksperci zaproponowali zmiany precyzujące.

2. Załącznik C91.a. Everolimus. Dodano zapis: „U chorych leczonych inhibitorem kinaz mTOR w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia – po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia”.

Zapis umożliwiający zastosowanie przerwy w leczeniu, a także jego wznowienia w przypadku nawrotu lub progresji choroby. W ChPL, badaniach oraz wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono informacji odnoszących się do zaproponowanej zmiany. W opinii prof. Kucharza oraz dr Bała przedmiotowe zmiany są zasadne, bez dodatkowych uwag.

7. Wpływ na budżet płatnika

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2026 roku w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”, w przypadku rozpoznania raka nerkowokomórkowego refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach leczenia adjuwantowego:
 - pembrolizumab (rak z komponentem jasnokomórkowym);
- w I linii leczenia:
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (rak z komponentem jasnokomórkowym lub sarkomatycznym);
 - niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem (rak z komponentem jasnokomórkowym);
 - kabozantynib (z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych);
- w II oraz w III linii leczenia:
 - niwolumab w monoterapii (rak z komponentem jasnokomórkowym lub sarkomatycznym);
 - kabozantynib w monoterapii (z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych);

Ponadto w ramach katalogu chemioterapii, we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10: C64), refundacji podlegają obecnie następujące substancje: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, topotekan, winkrystyna, winorelbina, sunitynib, sorafenib, ewerolimus, aksytynib, temsyrolimus i pazopanib.

Tabela 15. Substancje czynne finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”

Nazwa postać i dawka leku (zawartość opakowania)	Substancja czynna	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	CZN	CHB	WLF	PO
Cabometyx, tabl. powł., 20 mg	Cabozantinibum	03582186003947	19 489,20	22 311,23	22 311,23	bezpłatny
Cabometyx, tabl. powł., 40 mg		03582186003954	19 489,20	22 311,23	22 311,23	bezpłatny
Cabometyx, tabl. powł., 60 mg		03582186003961	19 489,20	22 311,23	22 311,23	bezpłatny
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	Ipilimumabum	05909990872442	11 983,11	13 718,27	13 481,76	bezpłatny
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml		05909990872459	47 932,43	53 927,02	53 927,02	bezpłatny
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	Nivolumabum	05909991220518	4 673,33	5 350,03	5 350,03	bezpłatny
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml		05909991220501	1 869,33	2 140,01	2 140,01	bezpłatny

Nazwa postać i dawka leku (zawartość opakowania)	Substancja czynna	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	CZN	CHB	WLF	PO
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	Pembrolizumabum	05901549325126	13 039,48	14 927,60	14 927,60	bezpłatny

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniodawcy

7.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

7.2.1. Założenia

Cel analizy

Oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia zmian w programie lekowym B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64) oraz w załącznikach do katalogu chemioterapii we wskazaniu: Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10: C64).

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Warunki objęcia finansowaniem

W ramach chemioterapii oraz programu lekowego B.10.

Horyzont czasowy

Przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

Scenariusze

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównanie między scenariuszami:

- istniejącym, zakładającym brak zmian w programie lekowym B.10;
- nowym, w którym oszacowano wpływ proponowanych zmian w programie lekowym B.10 na wydatki ponoszone przez płatnika publicznego. Zakres proponowanych zmian oraz ich możliwy wpływ na budżet płatnika przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Prognozowany wpływ zmian w PL i chemioterapii na budżet płatnika publicznego

Proponowana zmiana	Wpływ na populację/koszty PL B.10
Umożliwienie zastosowania leczenia ICI po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym pembrolizumabem	Zwiększenie populacji i kosztów płatnika publicznego. Na podstawie opinii PGRN przyjęto, że ok. 30% pacjentów leczonych terapią adjuwantową pembrolizumabem doświadcza nawrotu choroby. Na podstawie opinii eksperta klinicznego założono również ok. 10% wzrost populacji pacjentów leczonych w kolejnych liniach. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że po leczeniu adjuwantowym PEMBRO wszyscy pacjenci w kolejnych liniach są leczeni inhibitorami TKI/mTOR oraz CHT, natomiast w scenariuszu nowym część pacjentów będzie leczona również ICI.
Umożliwienie wstrzymania leczenia ICI u pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie po upływie 2 lat leczenia	Zmniejszenie kosztów płatnika publicznego. W scenariuszu nowym przyjęto, że pacjenci leczeni ICI z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie po 2 latach terapii wstrzymują leczenie. W scenariuszu istniejącym pacjenci ci stosują nieprzerwanie terapię ICI.

Proponowana zmiana	Wpływ na populację/koszty PL B.10
Umożliwienie wstrzymania leczenia TKI/mTOR po osiągnięciu całkowitej lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie po upływie 6 miesięcy leczenia	Zmniejszenie kosztów płatnika publicznego. W scenariuszu nowym przyjęto, że pacjenci leczeni TKI/mTOR z całkowitą lub b. dobrą częściową odpowiedzią na leczenie po 6 mies. terapii wstrzymują leczenie. W scenariuszu istniejącym pacjenci ci stosują nieprzerwanie terapię TKI/mTOR.

7.2.2. Dane wejściowe

Populacja

Do oszacowania liczebności populacji docelowych, które potencjalnie mogą zostać objęte ocenianymi zmianami w PL B.10, wykorzystano dane otrzymane z NFZ za lata 2009–2026 (dane obejmują okres do kwietnia 2026 roku).

Liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami w ramach PL B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” wg danych otrzymanych z NFZ za lata 2018–2026 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Populacja pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach PL B.10 wg danych NFZ

Lek	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026*
Pembrolizumab						98	488	459	134
NIV+KAB								196	39
NIV+IPI					176	307	365	388	96
Niwolumab	115	260	258	296	344	299	243	215	68
Kabozantynib	164	194	160	138	590	573	604	471	116
Sorafenib	16	8	2	1	1				
Sunitynib	411	475	422	449	383	112			
Aksytynib	173	41	18	19	23	30	17		
Ewerolimus	84	16	10	3	18	3			
Pazopanib	302	320	248	239	143	130	149	120	

* dane za 2026 rok obejmują okres od stycznia do kwietnia

NIV+KAB – niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem, NIV+IPI – niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem,

Liczebność pacjentów leczonych w ramach katalogu chemioterapii za lata 2024-2026 przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 18. Populacja pacjentów leczonych w ramach katalogu chemioterapii wg danych NFZ

Lek	2024	2025	2026*
Sorafenib	14	7	1
Sunitynib	465	445	191
Aksytynib	23	91	31
Ewerolimus	63	107	27
Pazopanib	–	172	129

* dane za 2026 rok obejmują okres od stycznia do kwietnia

Tabela 19. Szacunki populacyjne wg ekspertów klinicznych

Populacja	Ekspert	
	Dr hab. n. med. Jakub Kucharz Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Dorośli pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym	Ok. 25000 – 30 000	15000
Dorośli pacjenci z uogólnionym rakiem nerki	Ok. 3000	6000

Populacja	Ekspert	
	Dr hab. n. med. Jakub Kucharz Kierownik Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Dorośli pacjenci z uogólnionym rakiem nerki, którzy kwalifikują się do leczenia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (PEM, NIV+IPI, NIV+KAB, NIV)	1500	1600
Dorośli pacjenci z uogólnionym rakiem nerki, którzy kwalifikują się do leczenia z wykorzystaniem: aksytnibu, ewerolimus, pazopanibu, sunitynibu, sorafenibu.	1000	900
Odsetek pacjentów będzie się kwalifikował do możliwości wstrzymania leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych wg proponowanych zmian	ok. 5–15% (głównie chorzy z grupy o rokowaniu korzystnym wg IMDC)	30% - Nie z powodu nieosiągnięcia PR ale z powodu obawy o szybką progresję
Odsetek pacjentów będzie się kwalifikował do możliwości wstrzymania leczenia ICI wg proponowanych zmian	ok. 20–25% chorych	ok 15 % PFS badania Check-Mate 214 - ok 30% chorych pozostaje bez progresji po 24 mcach obserwacji. Reszta chorych nie będzie chciała zrezygnować

Dawkowanie

Tabela 20. Dawkowanie terapii uwzględnionych w analizie

Terapia	Dawkowanie wg ChPL	Liczba świadczeń hospitalizacji/ambulat. rok
Niwolumab + Ipilimumab	Pierwsze 4 cykle: NIV – 3 mg/kg mc., IPI – 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie, Kolejne cykle: monoterapia NIV co 2 tyg.	NIV – 24 IPI – 4
Niwolumab + Kabozantynib	NIV – 240 mg co 2 tyg./ 480 mg co 4 tyg., KAB – 40 mg raz na dobę	26
Niwolumab (monoterapia)	240 mg co 2 tyg./ 480 mg co 4 tyg.	
Kabozantynib (monoterapia)	60 mg raz na dobę	4
Sorafenib	800 mg dziennie	
Sunitynib	50 mg/dobę przez 4 tyg, potem 2 tyg. przerwy	
Pazopanib	800 mg raz na dobę	
Aksytnib	10 mg na dobę	
Ewerolimus	10 mg raz na dobę	

Koszty

W oszacowaniach uwzględniono koszty poszczególnych terapii (wykorzystano ceny leków uwzględniające aktualny RSS) oraz koszty ich podania. W analizie nie uwzględniono dodatkowych kosztów, np. leczenia zdarzeń niepożądanych czy monitorowania i diagnostyki.

Ceny substancji stosowanych w ocenianym wskazaniu przyjęto wg aktualnych decyzji refundacyjnych MZ (dla leków Opdivo, Yervoy, Cabometyx, Pazopanib Viatrix, Pazopanib Accord) oraz wg średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2026 r.¹. Dawkowanie leków przyjęto wg ChPL.

¹ Komunikat DGL <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8931.html>

Tabela 21. Uwzględnione w analizie ceny poszczególnych leków oraz jednostkowy koszt ich podania

Terapia		Cena jednostkowa za 1mg z RSS [zł]	Źródło	Koszt 1 podania [zł]	Źródło
Niwolumab	monoterapia	■	Decyzje refundacyjne uwzględniające RSS	910,17*	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu lekowego
	skoj. z IPI	■			
	skoj. z KAB	■			
Ipilimumab		■		202,26*	Świadczenie przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym (raz na 3 miesiące)
Kabozantynib	40 mg	■			
	60 mg	■			
Pazopanib		■	Komunikat DGL z 29.04.2026 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (za okres 09.2025-02.2026)		
Sorafenib		0,03			
Sunitynib		0,39			
Ewerolimus		7,34			
Aksytynib		30,31			

* koszt 1 pkt rozliczeniowego (1,87 zł) przyjęto na podstawie taryfikatorów NFZ dla kontraktów zawartych na drugie półrocze 2025 roku

Tabela 22. Roczne koszty leczenia 1 pacjenta poszczególnymi terapiami

Terapia	Roczny* koszt leków [zł]	Roczny* koszt podania /hospitalizacji [zł]	Roczne* koszty całkowite [zł]
Niwolumab + Ipilimumab	■	21 844	■
Niwolumab + Kabozantynib	■	23 664	■
Niwolumab (monoterapia)	■	23 664	■
Kabozantynib (monoterapia)	■	809	■
Sorafenib	■		■
Sunitynib	■		■
Pazopanib	■		■
Aksytynib	■		■
Ewerolimus	■		■

* - przyjęto upraszczające założenie rok = 52 tyg.

7.2.3. Wyniki

1. Zmiana umożliwiająca zastosowania terapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICI) po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym pembrolizumabem (PEM)

Założenia:

- Przyjęto upraszczające założenie, że u pacjentów po adjuwantowej terapii pembrolizumabem kolejne leczenie ICI będzie terapią dodatkową (nie będzie zastępowało leczenia w ramach katalogu chemioterapii i kabozantynibu, ponieważ będzie ono możliwe do zastosowania w kolejnych liniach leczenia).
- Na podstawie danych NFZ (Tabela 17.) przyjęto, że liczebność pacjentów stosujących terapię adjuwantową pembrolizumabem w ramach PL B.10 będzie wynosiła rocznie ok. 474 pacjentów (średnia z lat 2024–2025).
- Na podstawie opinii członków Stowarzyszenia Polska Grupa Raka Nerki (PGRN) przyjęto, że u ok. 30% pacjentów leczonych terapią uzupełniającą występuje nawrót choroby. Dalsze szacunki przedstawiono w dwóch wariantach:
 - maksymalnym – przyjęto, że wszyscy pacjenci, u których występuje nawrót choroby będą się kwalifikowali do potencjalnego dalszego leczenia i będą leczeni ICI;
 - minimalnym – przyjęto, że 50% pacjentów, u których występuje nawrót choroby będzie się kwalifikować do potencjalnego dalszego leczenia i będzie leczona ICI.

- Przyjęto upraszczające założenie, że coroczne odsetki pacjentów leczonych w I linii raka nerki po zastosowaniu adjuwantowej terapii pembrolizumabem będą zgodne z odsetkami pacjentów leczonych w PL B.10 w 2025 roku (wg danych otrzymanych z NFZ), tj. Niv+Ipi – 50%, Niv+Kab – 25%, CHT – 25%. Odsetek pacjentów leczonych niwolumabem w kolejnej linii leczenia (■) wśród pacjentów, którzy w I linii leczenia otrzymają leczenie w ramach katalogu chemioterapii) przyjęto na podstawie AWA Opdivo 2024 (OT.423.1.23.2024).
- Przejęto, że w I roku analizy do terapii ICI (niwolumabem w monoterapii w II lub III linii leczenia) będzie się kwalifikowała również część pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia obowiązywania zmian w PL B.10 będzie leczona CHT lub inhibitorami TKI/mTOR w I lub II linii leczenia, a którzy wcześniej otrzymali adjuwantowe leczenie PEM. Populację tę oszacowano wg danych otrzymanych z NFZ.

Tabela 23. Etapy szacowania populacji – zmiana nr 1

Populacja		I rok	II rok	Źródło
Populacja leczona PEM (adjuw.) w PL B.10		474	474	Dane NFZ
Pacjenci z nawrotem choroby (30%)		142	142	Opinia PGRN
Udziały NIV+IPI / NIV+KAB / NIV (monoterapia)	wariant min	36 / 18 / 16	36 / 18 / 16	Dane NFZ, AWA Opdivo 2024
	wariant max	71 / 36 / 32	71 / 36 / 32	
Pacjenci, leczeni CHT w I lub II linii leczenia w momencie rozpoczęcia obowiązywania zmian, a wcześniej otrzymali adjuwantowe leczenie PEM (kwalifikujący się do leczenia NIV w II lub III linii leczenia)		NIV – ■		Dane NFZ
Podsumowanie populacji objętej zmianą	wariant min	NIV+IPI – 36 NIV+KAB – 18 NIV – ■	NIV+IPI – 36 NIV+KAB – 18 NIV – 16	Założenie
	wariant max	NIV+IPI – 71 NIV+KAB – 36 NIV – ■	NIV+IPI – 71 NIV+KAB – 36 NIV – 32	

Szacowana łączna populacja, którą obejmie zmiana nr 1 wyniesie w I roku analizy od ■ (wariant min) do ■ (wariant max) pacjentów, a w II roku od 70 (wariant min) do 139 pacjentów (wariant max).

Tabela 24. Wyniki analizy BIA – inkrementalne roczne koszty płatnika publicznego zmiany nr 1

Koszt		NIV+IPI	NIV+KAB	NIV (monoterapia)	
				I rok	II rok
Roczny koszt terapii [zł]		■	■	■	
Populacja	min	36/rok	18/rok	■	16
	max	71/rok	36/rok	■	32
Koszt inkrementalny płatnika publicznego [zł]	min	■	■	■	■
	max	■	■	■	■
Łączny koszt inkrementalny płatnika publicznego [zł]	min	■			
	max	■			

Inkrementalne koszty roczne wynikające ze zmiany dotyczącej umożliwienia leczenia ICI po uzupełniającym leczeniu PEM, wyniosą w I roku analizy od ■ (wariant min) do ■ (wariant max), a w II roku od ■ (wariant min) do ■ (wariant max).

2. Zmiana umożliwiająca wstrzymania leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego u pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie po upływie 2 lat leczenia

Założenia:

- Na podstawie danych NFZ za lata 2023–2025 dotyczących pacjentów leczonych w ramach PL B.10 oszacowano przyszłą populację pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami ICI (prognozę oparto na liniowym trendzie obliczonym w programie Excel). W oszacowaniach prognozowanej populacji uwzględniono również zwiększenie populacji spowodowane zmianą nr 1 (umożliwienie leczenia ICI po wcześniejszym leczeniu adjuwantowym PEM).
- Na podstawie danych NFZ oszacowano odsetek pacjentów, którzy co roku będą kwalifikować się do wstrzymania ww. leczenia. Ponieważ historyczny odsetek oszacowany na podstawie danych NFZ (5%) różni się od odsetka prognozowanego przez ekspertów klinicznych (15%–25%) dalszą populację

oszacowano w dwóch wariantach. W wariantcie minimalnym odsetek przyjęto na poziomie 5%, natomiast w wariantcie maksymalnym na poziomie 20% (średnia z oszacowań ekspertów).

- Na podstawie danych NFZ oszacowano liczbę pacjentów leczonych obecnie ICI >2 lata w ramach PL B.10, którzy kwalifikowaliby się do wstrzymania leczenia w momencie wejścia w życie proponowanych zmian w PL B.10 (populacja ta zwiększy liczebność pacjentów objętych zmianą jedynie w I roku analizy).
- Wobec braku wiarygodnych danych dotyczących potencjalnej średniej długości okresu przerwy w leczeniu ww. lekami, oszacowane oszczędności przedstawiono przy założeniu, że przerwa ta potrwa 12 mies. Jeżeli u pacjenta leczenie zostanie wstrzymane na okres dłuższy lub krótszy niż 1 rok, oszacowane oszczędności będą odpowiednio większe/mniejsze.
- Przyjęto upraszczające założenie, że wstrzymanie leczenia ICI nie wpłynie na rodzaj i długość leczenia w kolejnych liniach.

Tabela 25. Etapy szacowania populacji - zmiana nr 2

Populacja		I rok			II rok		
		NIV+IPI	NIV+KAB	NIV	NIV+IPI	NIV+KAB	NIV
Roczna liczebność pacjentów leczonych ICI w ramach PL B.10		483	244	190	509	257	168
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do wstrzymania leczenia	min	24	12	10	25	13	8
	max	97	49	38	102	51	34
Pacjenci, leczeni ICI > 2 lata w PL B.10, kwalifikujący się do wstrzymania leczenia		79	0	105	–	–	–
Podsumowanie populacji objętej zmianą	min	103	12	115	25	13	8
	max	176	49	143	102	51	34

Szacowana łączna populacja, którą obejmie zmiana dotycząca umożliwienia wstrzymania leczenia inhibitorami punktów kontrolnych, wyniesie w I roku analizy od 230 (wariant min) do 368 pacjentów (wariant max) i odpowiednio od 50 do 187 pacjentów w II roku analizy.

Tabela 26. Wyniki analizy BIA – inkrementalne roczne koszty płatnika publicznego zmiany nr 2

Koszt		I rok			II rok		
		NIV+IPI	NIV+KAB	NIV	NIV+IPI	NIV+KAB	NIV
Roczny koszt terapii [zł]		██████	██████	██████	██████	██████	██████
Populacja objęta zmianą	min	103	12	115	25	13	8
	max	176	49	143	102	51	34
Roczne oszczędności płatnika publicznego [zł]	min	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	max	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łączne oszczędności inkrementalne płatnika publicznego [zł]	min	██████			██████		
	max	██████			██████		

Łączne inkrementalne roczne oszczędności wynikające z wprowadzenia zmiany umożliwiającej wstrzymanie leczenia inhibitorami punktów kontrolnych, wyniosą w I roku analizy od ████████ (wariant min) do ████████ (wariant max), a w II roku od ████████ (wariant min) do ████████ (wariant max). Należy pamiętać, że powyższe szacunki zakładają, że średni okres wstrzymania leczenia u każdego pacjenta wyniesie 1 rok.

3. Zmiana umożliwiająca wstrzymania leczenia TKI/mTOR po osiągnięciu całkowitej lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie po upływie 6 miesięcy leczenia

Założenia:

- Na podstawie danych NFZ za rok 2025, dotyczących pacjentów leczonych w ramach katalogu chemioterapii, oszacowano przyszłą populację pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami

TKI/mTOR. Ze względu na zmiany w refundacji tych substancji (przeniesienie do katalogu chemioterapii w latach 2023–2025) przyjęto upraszczające założenie, że populacja leczona tymi lekami w kolejnych latach będzie odpowiadała populacji leczonej w 2025 roku.

- Na podstawie danych NFZ oszacowano odsetki pacjentów, którzy co roku będą kwalifikować się do wstrzymania ww. leczenia (dla każdej z terapii osobno). Ponieważ historyczne odsetki oszacowane na podstawie danych NFZ są niższe od odsetka prognozowanego przez ekspertów klinicznych (5%–30%) dalszą populację oszacowano w dwóch wariantach. W wariancie minimalnym odsetki przyjęto wg danych NFZ, natomiast w wariancie maksymalnym dla wszystkich terapii przyjęto odsetek na poziomie 15% (średnia z oszacowań ekspertów).
- Na podstawie danych NFZ oszacowano liczbę pacjentów leczonych obecnie terapiami TKI/mTOR powyżej 6 mies., którzy kwalifikowaliby się do wstrzymania leczenia w momencie wejścia w życie proponowanych zmian (populacja ta zwiększy liczebność pacjentów objętych zmianą jedynie w I roku analizy).
- Wobec braku wiarygodnych danych dotyczących potencjalnej średniej długości okresu przerwy w leczeniu ww. lekami, oszacowane oszczędności przedstawiono przy założeniu, że przerwa ta potrwa 6 miesięcy. Jeżeli u pacjenta leczenie zostanie wstrzymane na okres dłuższy lub krótszy niż pół roku, oszacowane oszczędności będą odpowiednio większe/mniejsze.
- Przyjęto upraszczające założenie, że wstrzymanie leczenia TKI/mTOR nie wpłynie na rodzaj i długość leczenia w kolejnych liniach.

Tabela 27. Etapy szacowania populacji - zmiana nr 3

Populacja			Terapia					
			Kabozantynib	Sorafenib	Sunitynib	Aksytynib	Ewerolimus	Pazopanib
Roczna liczebność pacjentów leczonych CHT			471	7	445	91	107	172
Odsetek kwalifikujący się do wstrzymania leczenia	min		20	1	50	6	3	20
	max		71	1	67	14	16	26
Pacjenci, leczeni > 6 mies., kwalifikujący się do wstrzymania leczenia w I roku analizy			97	0	31	4	2	24
Podsumowanie populacji objętej zmianą	min	I rok	117	1	81	10	5	44
		II rok	20	1	50	6	3	20
	max	I rok	168	1	98	18	18	50
		II rok	71	1	67	14	16	26

Szacowana łączna populacja, którą obejmie zmiana dotycząca umożliwienia wstrzymania leczenia inhibitorami TKI/mTOR, wyniesie w I roku analizy od 258 (wariant min) do 352 pacjentów (wariant max) i odpowiednio od 100 do 194 pacjentów w II roku analizy.

Tabela 28. Wyniki analizy BIA – inkrementalne roczne koszty płatnika publicznego zmiany nr 3

Koszt			Terapia					
			Kabozantynib	Sorafenib	Sunitynib	Aksytynib	Ewerolimus	Pazopanib
Roczny koszt terapii [zł]			██████	██████	██████	██████	██████	██████
Populacja objęta zmianą	min	I rok	117	1	81	10	5	44
		II rok	20	1	50	6	3	20
	max	I rok	168	1	98	18	18	50
		II rok	71	1	67	14	16	26
Roczne oszczędności płatnika publicznego [zł]	min	I rok	██████	██████	██████	██████	██████	██████
		II rok	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	max	I rok	██████	██████	██████	██████	██████	██████
		II rok	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łączne oszczędności inkrementalne	min	I rok	████████████████████					
		II rok	████████████████████					
	max	I rok	████████████████████					

Koszt			Terapia					
			Kabozantynib	Sorafenib	Sunitynib	Aksytynib	Ewerolimus	Pazopanib
płatnika publicznego [zł]		II rok						

Łączne inkrementalne roczne oszczędności wynikające z wprowadzenia zmiany umożliwiającej wstrzymanie leczenia inhibitorami TKI/mTOR, wyniosą w I roku analizy od [REDAKTOWANE] (wariant max), a w II roku od [REDAKTOWANE] (wariant max). Należy pamiętać, że powyższe szacunki zakładają, że średni okres wstrzymania leczenia u każdego pacjenta wyniesie 6 miesięcy.

7.3. Ograniczenia analizy

Analiza charakteryzuje się następującymi ograniczeniami związanymi z przyjętymi założeniami oraz dostępnymi danymi:

- Szacunki dotyczące liczebności populacji objętej proponowanymi zmianami charakteryzują się znaczną niepewnością. Zostały one oparte o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami w ramach PL B.10 oraz w ramach katalogu chemioterapii. Dane te są zaburzone m.in. przez zmiany, do których doszło w ostatnich latach 2023–2025 w PL B.10, tj. przeniesienia sorafenibu, sunitynibu, pazopanibu, ewerolimus, aksytynibu i temsirolimus z refundacji w ramach tego PL do katalogu chemioterapii. Ponadto rozpoczęcie refundacji nowych terapii takich jak niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w 2022 roku, niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w 2025 roku czy terapii adjuwantowej pembrolizumabem w 2023 roku spowodowało, że udziały wszystkich obecnie dostępnych terapii leczenia raka nerki, nie uległy jeszcze ustabilizowaniu i są trudne do prognozowania na kolejne lata.
- Znaczną niepewnością charakteryzują się również przyjęte w analizie odsetki pacjentów, którzy będą się kwalifikować do możliwości objęcia proponowanymi zmianami, a które oparto o historyczne dane NFZ. Należy zauważyć, że dane te zawierają przypadki pacjentów, u których nie sprawozdawano odpowiedzi na leczenie (pacjentów tych nie ujmowano wtedy w szacunkach AOTMiT). Ponadto w związku z tym, że oszacowane wartości są niższe od szacunkowych odsetków prognozowanych przez ekspertów klinicznych, wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach: minimalnym i maksymalnym.
- Ponieważ proponowane zmiany nie określają czasu na jaki zostanie wstrzymane leczenie terapiami ICI lub TKI/mTOR, a analitycy Agencji nie odnaleźli wiarygodnych danych pozwalających oszacować ten czas, w analizie przedstawiono oszacowania kosztów przy założeniu, że średni czas wstrzymania leczenia terapiami ICI wyniesie 1 rok, a terapiami TKI/mTOR – 6 miesięcy. Jeżeli u pacjenta leczenie zostanie wstrzymane na okres dłuższy lub krótszy, oszacowane oszczędności będą odpowiednio większe/mniejsze.
- Jednym z głównych ograniczeń analizy jest również niepewność w jaki sposób wstrzymanie leczenia terapiami ICI lub TKI/mTOR wpłynie na długość i rodzaj kolejnych linii leczenia raka nerki. Wobec nieodnalezienia wiarygodnych danych z badań klinicznych przyjęto upraszczające założenie, że wstrzymanie leczenia nie spowoduje zmian w kolejnych jego liniach. Ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni nie byli zgodni w tej kwestii. Prof. Kucharz jest zdania, że: „zmiana pozwoli na skrócenie czasu ekspozycji na leczenie u części chorych. Dotyczy to przede wszystkim chorych otrzymujących ICI, którzy uzyskali głęboką i trwałą odpowiedź na leczenie. Nie należy spodziewać się wydłużenia leczenia – wznowienie będzie dotyczyło wyłącznie chorych z progresją. W mojej ocenie czas aktywnego leczenia w populacji kwalifikującej się do przerwy może ulec redukcji o ok. 25–40% dla ICI oraz ok. 10–15% dla monoterapii TKI”. Natomiast dr Bał wskazał: „Przerwy (związane z regresją choroby) w leczeniu TKI nie są powszechną praktyką z uwagi na zależność efektu leczenia od stałego podawania leku (nawet w zredukowanych dawkach). Dla tej grupy pacjentów czas leczenia danym lekiem ulegnie wydłużeniu ale – wg mnie – nieznacznie. Przerwy w leczeniu inhibitorami punktów kontrolnych są stosowane znacznie częściej. W tej grupie czas leczenia danym lekiem ulegnie znaczącemu wydłużeniu.”
- W analizie przyjęto dawkowanie wg ChPL (upraszczająco założono, że pacjenci są leczeni daną terapią przez cały rok). Nie uwzględniano względnej intensywności dawkowania (RDI) ani ewentualnych strat wynikających z niepełnego zużycia opakowań leków.
- W analizie nie ujęto oszczędności wynikających z wprowadzenia w PL B.10 zapisów umożliwiających rzadsze wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych u leczonych pacjentów. W ocenie analityków wielkość tych oszczędności nie będzie miała istotnego wpływu na łączny koszt wprowadzenia

proponowanych zmian, natomiast są one trudne do oszacowania ze względu na sposób rozliczania diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych w ramach tego programu lekowego (ryczałt roczny).

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Bimbatti 2022	Bimbatti D, Dionese M, Lai E, et al., Nivolumab drug holiday in patients treated for metastatic renal cell carcinoma: a real-world, single-centre experience. <i>Front. Oncol.</i> 12:960751 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.960751
Cigliola 2026	Cigliola A, Maiorano B, Rossari F, et al. Outcomes of immune-checkpoint inhibitor rechallenge in metastatic clear-cell renal cell carcinoma: results from a global real-world evidence study ESMO Open, 2026; 11
Koo 2015	Koo, DH., Park, I., Ahn, JH. et al. Long-term outcomes of tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> 77, 339–347 (2016). https://doi.org/10.1007/s00280-015-2942-1
McKay 2020	Rana R. McKay et al. Optimized Management of Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Response-Based Phase II Study (OMNIVORE). <i>J Clin Oncol</i> 38, 4240-4248(2020). DOI:10.1200/JCO.20.02295
NCT01158222	Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Metastatic Kidney Cancer. <i>ClinicalTrials.gov</i> identifier: NCT01158222.
Vauchier 2022	Vauchier C, Auclin E, Barletemy P. REchallenge of NIVolumab (RENIVO) or Nivolumab-Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Ambispective Multicenter Study, 2022 https://doi.org/10.1155/2022/3449660

Wytyczne kliniczne

ASCO 2022	Kimryn Rathmell W. et al. Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: ASCO Guideline. <i>J Clin Oncol</i> 40, 2957-2995(2022). DOI:10.1200/JCO.22.00868
ASCO 2023	Eric A. Singer et al. Management of Metastatic Renal Clear Cell Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. <i>J Clin Oncol</i> 41, 5184-5186(2023). DOI:10.1200/JCO.23.01977
EAU 2026	Bex A. et al., EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, European Association of Urology 2026.
ESMO 2024	Powles T. et al., Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , 2024; 35, 692-706. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.05.537
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, Version 1.2026 – July 24, 2025
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence, Kidney cancer: diagnosis and management, NICE guideline, Published: 19 March 2026.
PTOK 2022	Wysocki P. i in., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym – aktualizacja, <i>Onkol. Prakt. Klin. Edu.</i> 2022;8(6):424-457.
SITC 2026	McKay R.R. et al., Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of renal cell carcinoma, version 3.0. <i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i> 2026;14:e013788. doi:10.1136/jitc-2025-013788.

Inne

AWA Opdivo 2024	Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (nivolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” w skojarzeniu z kabozantinibem https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/043/AWA/43_AWA_OT.423.1.23.2024_Opdivo%20BIP_REO_PTR.pdf
ChPL Axitinib Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Axitinib Accord (data aktualizacji przez EMA: 11.09.2025 r.)
ChPL Cabometyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx (data aktualizacji przez EMA: 27.02.2026 r.)
ChPL Everolimus Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Everolimus Accord (data aktualizacji przez EMA: 22.10.2025 r.)
ChPL Everolimus Stada	Charakterystyka Produktu Leczniczego Everolimus Stada (data aktualizacji przez EMA: 16.11.2022 r.)
ChPL Everolimus Vipharm	Charakterystyka Produktu Leczniczego Everolimus Vipharm (data aktualizacji przez EMA: 28.05.2021 r.)
ChPL Inlyta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta (data aktualizacji przez EMA: 22.01.2025 r.)
ChPL Klertis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Klertis (data aktualizacji przez EMA: 14.05.2024 r.)
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data aktualizacji przez EMA: 08.05.2026 r.)
ChPL Pazopanib Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pazopanib Accord (data aktualizacji przez EMA: 29.01.2026 r.)

ChPL Pazopanib Stada	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pazopanib Stada (data aktualizacji przez EMA: 06.2025 r.)
ChPL Pazopanib Viatris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pazopanib Viatris (data aktualizacji przez EMA: 08.2025 r.)
ChPL Pazopanib Zentiva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pazopanib Zentiva (data aktualizacji przez EMA: 10.2025 r.)
ChPL Sorafenib Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sorafenib Accord (data aktualizacji przez EMA: 09.04.2026 r.)
ChPL Sorafenib G.L.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sorafenib G.L. (data aktualizacji przez EMA: 01.07.2025 r.)
ChPL Sorafenib Sandoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sorafenib Sandoz (data aktualizacji przez EMA: 12.02.2026 r.)
ChPL Sorafenib Stada	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sorafenib Stada (data aktualizacji przez EMA: 08.2024 r.)
ChPL Sorafenib Zentiva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sorafenib Zentiva (data aktualizacji przez EMA: 08.2025 r.)
ChPL Sunitinib Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sunitinib Accord (data aktualizacji przez EMA: 04.12.2025 r.)
ChPL Sunitinib Bluefish	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sunitinib Bluefish (data aktualizacji przez EMA: 08.07.2024 r.)
ChPL Sunitinib Glenmark	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sunitinib Glenmark (data aktualizacji przez EMA: 11.12.2024 r.)
ChPL Sunitinib MSN	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sunitinib MSN (data aktualizacji przez EMA: 16.01.2025 r.)
ChPL Sunitinib Sandoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sunitinib Sandoz (data aktualizacji przez EMA: 25.05.2024 r.)
ChPL Sunitinib Stada	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sunitinib Stada (data aktualizacji przez EMA: 07.2024 r.)
ChPL Sunitinib Viphaarm	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sunitinib Viphaarm (data aktualizacji przez EMA: 21.08.2024 r.)
ChPL Yervoy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (data aktualizacji przez EMA: 21.11.2025 r.)
Grunwald 2025	Grünwald V, Bex A, Rottey S, et al. Current status of adjuvant immunotherapy and relapse management in renal cell carcinoma: Insights from a European delphi study European Journal of Cancer, 2025; 225
Interna Szczeklika	Załużka W., Książek A., Wysocki W.M., Rak nerkowokomórkowy, Medycyna Praktyczna rozdz. B16.II.14.10. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.10 . (dostęp: 23.04.2026)
Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2026 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8931.html
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, Raporty 2013–2023. https://onkologia.org.pl/pl/raporty (dostęp: 23.04.2026)
Obwieszczenie MZ z dnia 17.03.2026 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r (dostęp: 20.05.2026 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 29. Strategia wyszukiwania publikacji w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 11.05.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	checkpoint inhibitor OR nivolumab OR ipilimumab AND nivolumab OR anti-PD-1 OR anti-PDL1 OR anti-CTLA-4 OR tyrosine kinase inhibitor AND vascular endothelial growth factor receptor OR TKI-VEGF OR TKI-VEGFR OR axitinib OR cabozantinib OR sunitinib OR sorafenib OR everolimus OR pazopanib[MeSH Terms]	36 046
2	checkpoint inhibitor[Title/Abstract] OR nivolumab[Title/Abstract] OR ipilimumab[Title/Abstract] AND nivolumab[Title/Abstract] OR anti-PD-1[Title/Abstract] OR anti-PDL1[Title/Abstract] OR anti-CTLA-4[Title/Abstract] OR tyrosine kinase inhibitor[Title/Abstract] AND vascular endothelial growth factor receptor[Title/Abstract] OR TKI-VEGF[Title/Abstract] OR TKI-VEGFR[Title/Abstract] OR axitinib[Title/Abstract] OR cabozantinib[Title/Abstract] OR sunitinib[Title/Abstract] OR sorafenib[Title/Abstract] OR everolimus[Title/Abstract] OR pazopanib[Title/Abstract]	31 999
3	#1 OR #2	32 000
4	RCC OR renal cell carcinoma OR renal cell cancer OR kidney cancer OR renal neoplasm* OR renal cancer OR kidney neoplasm*[MeSH Terms]	225 008
5	RCC[Title/Abstract] OR renal cell carcinoma[Title/Abstract] OR renal cell cancer[Title/Abstract] OR kidney cancer[Title/Abstract] OR renal neoplasm*[Title/Abstract] OR renal cancer[Title/Abstract] OR kidney neoplasm*[Title/Abstract]	70 788
6	#4 OR #5	225 015
7	advanced OR metastatic OR metastasis OR stage IV[MeSH Terms]	3 654 561
8	advanced[Title/Abstract] OR metastatic[Title/Abstract] OR metastasis[Title/Abstract] OR stage IV[Title/Abstract]	1 266 325
9	#7 OR #9	3 667 818
10	retreatment OR re-treatment OR retreat* OR re-treat* OR rechallenge OR re-challenge OR reinitiate OR re-initiate[MeSH Terms]	44 077
11	retreatment[Title/Abstract] OR re-treatment[Title/Abstract] OR retreat*[Title/Abstract] OR re-treat*[Title/Abstract] OR rechallenge[Title/Abstract] OR re-challenge[Title/Abstract] OR reinitiate[Title/Abstract] OR re-initiate[Title/Abstract]	28 882
12	#10 OR #11	44 078
13	#3 AND #6 AND #9 AND #12	91

Tabela 30. Strategia wyszukiwania publikacji w bazie Embase (data wyszukiwania: 11.05.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	((checkpoint inhibitor or nivolumab or ipilimumab) and nivolumab).ab,kf,ti.	30 544
2	(anti PD1 or anti PDL1 or anti CTLA 4 or tyrosine kinase inhibitor).ab,kf,ti.	57 286
3	((anti PD1 or anti PDL1 or anti CTLA 4 or tyrosine kinase inhibitor) and vascular endothelial growth factor receptor or TKI VEGF or TKI VEGFR).ab,kf,ti.	1 353
4	(axitinib or cabozantinib or sunitinib or sorafenib or everolimus or pazopanib).ab,kf,ti.	52 447
5	#1 or #2 or #3 or #4	131 513
6	(RCC or renal cell carcinoma or renal cell cancer or kidney cancer or renal neoplasm* or renal cancer or kidney neoplasm*).ab,kf,ti.	111 049
7	(advanced or metastatic or metastasis or stage IV).ab,kf,ti.	1 929 837
8	(retreatment or tetreat* or rechallenge or reinitate).ab,kf,ti.	25 903
9	7 and 8 and 9 and 10	89

Tabela 31. Strategia wyszukiwania publikacji w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 11.05.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(checkpoint inhibitor OR nivolumab OR ipilimumab AND nivolumab OR anti-PD-1 OR anti-PDL1 OR anti-CTLA-4 OR tyrosine kinase inhibitor AND vascular endothelial growth factor receptor OR TKI-VEGF OR TKI-VEGFR OR axitinib OR cabozantinib OR sunitinib OR sorafenib OR everolimus OR pazopanib):ti,ab,kw	15 463
2	MeSH descriptor: [Immune Checkpoint Inhibitors] explode all trees	487
3	MeSH descriptor: [Tyrosine Kinase Inhibitors] explode all trees	70
4	MeSH descriptor: [Receptors, Vascular Endothelial Growth Factor] explode all trees	773
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	16 353
6	(RCC OR renal cell carcinoma OR renal cell cancer OR kidney cancer OR renal neoplasm* OR renal cancer OR kidney neoplasm):ti,ab,kw	14 466
7	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	1 643
8	#6 OR #7	14 466
9	(advanced OR metastatic OR metastasis OR stage IV):ti,ab,kw	126 647
10	(retreatment OR re-treatment OR retreat* OR re-treat* OR rechallenge OR re-challenge OR reinitiate OR re-initiate):ti,ab,kw	6 091
11	#5 AND #8 AND #9 AND #10	23

9.2. Projekt proponowanego programu lekowego 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 <i>pembrolizumabem</i> 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): a) 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), b) wysokie ryzyko:	1. Dawkowanie <i>pembrolizumabu</i> 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 <i>pembrolizumabem</i> 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

– 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), c) 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; 3) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka nerki lub radioterapii (nie dotyczy radioterapii stereotaktycznej przerzutów raka nerki); 4) czas do rozpoczęcia leczenia uzupełniającego pembrolizumabem: a) w przypadku choroby ograniczonej do nerki (chorzy bez cechy M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od przeprowadzenia nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej z uzyskaniem ujemnych marginesów		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. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy
---	--	--

chirurgicznych, b) w przypadku choroby z przerzutami (chorzy z cechą M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od leczenia miejscowego zmian przerzutowych; 5) ukończony 18. rok życia; 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami w aktualnej ChPL; 8) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL; 9) stan sprawności wg skali ECOG 0-1; 10) w przypadku wcześniejszego zachorowania na inny nowotwór kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane z tym nowotworem; 11) niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie pembrolizumabem trwa 51 tygodni (17 cykli 3-tygodniowych) lub do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy		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. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badanie metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) mózgu (w przypadku stwierdzenia zmian przy kwalifikacji), klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy; 2) inne badania obrazowe (w tym mózgu) w razie wskazań klinicznych.
--	--	--

z programu wcześniej, zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) wystąpienie nawrotu nowotworu; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na <i>pembrolizumab</i> 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.		Badania wykonuje się: 1) badania klatki piersiowej/jamy brzusznej/miednicy wykonuje się nie rzadziej niż co 12 tygodni; obrazowanie mózgu i kości - w przypadku wystąpienia objawów klinicznych; 2) w ciągu miesiąca po zakończeniu leczenia; 3) w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić potwierdzenie utrzymywania się stanu wolnego od choroby albo stwierdzenie nawrotu choroby. 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 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. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie: a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych - w przypadku <i>kabozantynibu</i>, b) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym - w przypadku <i>niwolumabu</i> z <i>ipilimumabem</i>, c) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego - w przypadku <i>kabozantynibu</i> z <i>niwolumabem</i>; 2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego; 3) stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100;	1. Dawkowanie Sposób podawania leków, zmniejszenie ich dawek oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia powodowane nietolerowanymi i niemożliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia <i>kabozantynibem</i>, <i>kabozantynibem</i> w połączeniu z <i>niwolumabem</i>, <i>niwolumabem</i> w połączeniu z <i>ipilimumabem</i> 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 <i>ipilimumabu</i> z <i>niwolumabem</i>, <i>kabozantynibu</i>, <i>kabozantynibu</i> z <i>niwolumabem</i>; 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;

4) ukończony 18. rok życia; 5) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone udokumentowaną decyzją konsylium multidyscyplinarnego; 6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST); 7) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie 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 schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL; 10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 12) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z		10) badanie ogólne moczu – dla <i>kabozantinibu</i>, <i>kabozantinibu</i>z <i>niwolumabem</i>; 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.
--	--	---

aktualną ChPL stosowanych leków. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. <i>kabozantynibem</i> 1) pośrednie lub niekorzystne rokowanie według skali IMDC. 1.2.2. <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> 1) pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC; 2) brak wcześniejszego leczenia uogólnionego raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej (kryterium 12-miesięcznego czasu do nawrotu nie dotyczy pacjentów z utkaniem sarkomatoidalnym / rhabdoidnym); 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		2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) badanie ogólne moczu – dla <i>kabozantynibu</i>, <i>kabozantynibu</i> z <i>niwolumabem</i>; 7) oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla <i>ipilimumabu</i> z <i>niwolumabem</i>, <i>kabozantynibu</i>, <i>kabozantynibu</i> z <i>niwolumabem</i>; 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 <i>kabozantynibem</i>, i <i>niwolumabem</i> w fazie monoterapii oraz <i>kabozantynibem</i> i <i>niwolumabem</i> w terapii skojarzonej; 2) co 3-6 tygodni – w fazie leczenia skojarzonego <i>ipilimumabem</i> z <i>niwolumabem</i>. W przypadku chorych leczonych danym schematem
---	--	--

kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 5) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. 1.2.3. kabozantinibem w skojarzeniu z niwolumabem 1) pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC; 2) brak wcześniejszego leczenia uogólnionego raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej; 3) brak wcześniejszego leczenia <i>kabozantinibem</i> 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		terapeutycznym przez okres dłuższy niż 3 lata i z utrzymującymi się prawidłowymi oraz stabilnymi wynikami oznaczeń laboratoryjnych (< 2 wg. CTCAE) istnieje możliwość wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych co drugi cykl leczenia (co 8 tygodni) Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru; 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 2) w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu);
--	--	---

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. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej. U chorych leczonych inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego schematem ipilimumab z niwolumabem przez okres minimum 2 lat, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość		3) w przypadku wstrzymania leczenia (dotyczy chorych, u których stwierdzono całkowitą lub częściową remisję choroby nowotworowej) badania obrazowe powinny być wykonywane; co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat trwania przerwy w leczeniu oraz co 6 miesięcy w kolejnych latach - przy utrzymywaniu się stabilnego obrazu klinicznego 4) 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. 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW
--	--	--

wstrzymania leczenia (dotyczy podawania niwolumabu) a następnie jego wznowienia (dotyczy podawania niwolumabu) - po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej. U chorych leczonych inhibitorem punktu kontrolnego układu immunologicznego i inhibitorem kinaz tyrozynowych (schematem niwolumabem z kabozantynubem) przez okres minimum 2 lat, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia zgodnie z „Kryteriami wyłączenia z programu”.		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.
3. Kryteria wyłączenia z programu 1) udokumentowana progresja według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku <i>niwolumabu</i> z <i>ipilimumabem</i> 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.		
II LINIA LECZENIA		
1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie: a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych - w przypadku <i>kabozantynibu</i>, b) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym- w przypadku <i>niwolumabu</i>,	1. Dawkowanie Sposób podawania leków, zmniejszenie ich dawek oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia powodowane nietolerowanymi i niemożliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia <i>kabozantynibem, niwolumabem</i> 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);

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 przeciwwskazanie do rozpoczęcia		8) oznaczenie stężenia TSH i fT4 - dla <i>kabozantynibu</i> i <i>niwolumabu</i>; 9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy; 10) badanie ogólne moczu – dla <i>kabozantynibu</i>; 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
---	--	--

terapii w oparciu o aktualną ChPL; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. kabozantinibem 1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym lub inhibitorów punktów 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 <i>kabozantinibem</i>. 1.2.2. niwolumabem 1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym; 2) brak wcześniejszego leczenia uogólnionego raka		klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) badanie ogólne moczu – dla <i>kabozantinibu</i>; 7) oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla <i>kabozantinibu</i> i <i>niwolumabu</i>; 8) pomiar ciśnienia tętniczego; 9) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się nie rzadziej niż co 4-8 tygodni. W przypadku chorych leczonych danym schematem terapeutycznym przez okres dłuższy niż 3 lata i z utrzymującymi się prawidłowymi oraz stabilnymi wynikami oznaczeń laboratoryjnych (< 2 wg. CTCAE) istnieje możliwość wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych co drugi cykl leczenia (co 8 tygodni).
--	--	---

nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anti-PD-1/ PD-L1, anti-CTLA4) lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej; 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 <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej dawki innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 5) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych		Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru; 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 2) w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 3) w przypadku wstrzymania leczenia (dotyczy chorych, u których stwierdzono całkowitą lub częściową remisję choroby nowotworowej) badania obrazowe powinny być wykonywane; co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat trwania
--	--	--

w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej. U chorych leczonych inhibitorem punktu kontrolnego układu immunologicznego przez okres minimum 2 lat, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia zgodnie z „Kryteriami wyłączenia z programu”. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) udokumentowana progresja według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku niwolumabu z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym		przerwy w leczeniu oraz co 6 miesięcy w kolejnych latach - przy utrzymywaniu się stabilnego obrazu klinicznego; 4) 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. 2. 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
--	--	--

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		się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	--

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.		
III LINIA LECZENIA		
1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie: a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych - w przypadku	1. Dawkowanie Sposób podawania leków, zmniejszenie ich dawek oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia powodowane nietolerowanymi i niemożliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub	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;

<i>kabozantinibu,</i> b) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym – w przypadku <i>niwolumabu,</i> 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 odstępnie 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	przyjętą praktyką kliniczną.	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 <i>kabozantinibu,</i> 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
--	-------------------------------------	---

stosowaną terapią przeciwnowotworową; 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia 1.2.1. <i>kabozantynibem</i> 1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym w 1. linii leczenia (możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin) oraz <i>niwolumabem</i> w 2. linii leczenia; 2) brak wcześniejszego leczenia <i>kabozantynibem</i>. 1.2.2. <i>niwolumabem</i> 1) udokumentowane niepowodzenie dwóch linii wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o		osób po wcześniejszym leczeniu miejscowym przerzutów); 20) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) badanie ogólne moczu – dla <i>kabozantynibu</i>; 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. W przypadku chorych leczonych danym schematem terapeutycznym przez okres dłuższy niż 3 lata i z utrzymującymi się prawidłowymi oraz stabilnymi wynikami oznaczeń laboratoryjnych (< 2 wg. CTCAE)
--	--	--

działaniu antyangiogennym (możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin); 2) brak wcześniejszego leczenia uogólnionego raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4 (w tym leczenia adiuwantowego) lub możliwość zastosowania u chorych z nawrotem nowotworu po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia immunoterapii uzupełniającej; 3) nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego; 4) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 5) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.		istnieje możliwość wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych co drugi cykl leczenia (co 8 tygodni). Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru; 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się: 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 2) w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu); 3) w przypadku wstrzymania leczenia (dotyczy chorych, u których stwierdzono całkowitą lub częściową remisję choroby nowotworowej)
---	--	---

2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej. U chorych leczonych inhibitorem punktu kontrolnego układu immunologicznego przez okres minimum 2 lat, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu / progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia zgodnie z „Kryteriami wyłączenia z programu”.		badania obrazowe powinny być wykonywane; co 3 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat trwania przerwy w leczeniu oraz co 6 miesięcy w kolejnych latach - przy utrzymywaniu się stabilnego obrazu klinicznego; 4) 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. 2. 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. 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;		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.
---	--	---

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.		
---	--	--

9.3. Projekt załączników do katalogu chemioterapii

Załącznik C.88.c. (projekt)

SUNITINIB

- *nowotwór w stadium zaawansowanym,*
- *korzystne lub pośrednie rokowanie wg IMDC,*
- *niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka nerki (nie dotyczy chorych z nietolerancją pazopanibu albo sorafenibu),*
- *uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego.*

Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu (za wyjątkiem oligoprogresji – zgodnie z definicją w załączniku B.10.) lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia.

W przypadku nietolerancji leczenia sunitynibem możliwa jest, w uzasadnionych przypadkach, zmiana terapii na inny lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowany w katalogu chemioterapii w tym wskazaniu (sorafenib, pazopanib) lub odwrotnie tj. innego leku na sunitynib, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY – DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1.	SUNITINIB	C64	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NERKI Z WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ

Załącznik C.89.c. (projekt)

SORAFENIB

- *nowotwór w stadium zaawansowanym,*
- *korzystne lub pośrednie rokowanie wg IMDC,*
- *niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (nie dotyczy chorych z nietolerancją sunitynibu lub pazopanibu),*
- *udokumentowane niepowodzenie leczenia cytokinami (nie dotyczy chorych z nietolerancją sunitynibu lub pazopanibu),*
- *uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego.*

Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu (za wyjątkiem oligoprogresji – zgodnie z definicją w załączniku B.10.) lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia.

W przypadku nietolerancji leczenia sorafenibem możliwa jest, w uzasadnionych przypadkach, zmiana terapii na inny lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowany w katalogu chemioterapii w tym wskazaniu (sunitinib, pazopanib) lub odwrotnie tj. innego leku na sorafenib, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY – DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
2.	SORAFENIB	C64	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NERKI Z WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ

Załącznik C.91.a. (projekt)

EVEROLIMUS

- nowotwór w stadium zaawansowanym,
- udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (jedna albo dwie linie) lub udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem immunoterapii albo immunoterapii i inhibitorów kinaz tyrozynowych,
- 2 albo 3 linia leczenia,
- może być stosowany jako kontynuacja rozpoczętej terapii u pacjentów, którzy byli leczeni wcześniej cytokinami i inhibitorami kinaz tyrozynowych oraz rozpoczęli leczenie ewerolimusem w programie lekowym na zasadach w nim obowiązujących.

Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu (za wyjątkiem oligoprogresji – zgodnie z definicją w załączniku B.10.) lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

U chorych leczonych inhibitorem kinaz mTOR w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia.

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY – DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
3.	EVEROLIMUS	C64	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NERKI Z WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ

Załącznik C.99. (projekt)

AKSITINIB

Leczenie zaawansowanego stadium nowotworu nerkowokomórkowego, z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych, u dorosłych pacjentów po udokumentowanym niepowodzeniu leczenia 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.

Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie.

U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia.

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ DROGA PODANIA (JEŻELI DOTYCZY)	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1.	AKSITINIB	C64	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NERKI Z WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ

Załącznik C.107.a. (projekt)

PAZOPANIB

- *ukończony 18. rok życia,*
- *nowotwór w stadium zaawansowanym,*
- *korzystne lub pośrednie rokowanie wg IMDC,*
- *niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka nerki (nie dotyczy chorych z nietolerancją sunitynibu albo sorafenibu),*
- *uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego.*

Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu (za wyjątkiem oligoprogresji – zgodnie z definicją w załączniku B.10.) lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

U chorych leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych w monoterapii przez minimum 6 miesięcy, u których uzyskano całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (potwierdzoną dwoma kolejnymi ocenami obrazowymi TK) istnieje możliwość wstrzymania leczenia a następnie jego wznowienia - po stwierdzeniu nawrotu/progresji choroby nowotworowej. Stwierdzenie kolejnej progresji choroby nowotworowej (która nastąpiła pomimo powrotu na uprzednio stosowanego leczenia) powoduje konieczność zakończenia bieżącego leczenia.

W przypadku nietolerancji leczenia pazopanibem możliwa jest, w uzasadnionych przypadkach, zmiana terapii na inny lek z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowany w katalogu chemioterapii w tym wskazaniu (sorafenib, sunitynib) lub odwrotnie tj. innego leku na pazopanib, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY – DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
4.	PAZOPANIB	C64	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NERKI Z WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ