

**Nazwa programu:**

**LECZENIE RAKA NERKI**

**ICD-10 C 64**

**Nowotwór złośliwy nerki**

**za wyjątkiem miedniczki nerkowej**

**Dziedzina medycyny:**

**Onkologia kliniczna**

**I. Cel programu.**

1. Wydłużenie czasu przeżycia chorych na raka nerki zaawansowanego i/ lub z przerzutami.
2. Wydłużenie czasu do nawrotu lub progresji choroby.
3. Poprawa jakości życia chorych.

**II. Opis problemu medycznego.**

Z racji lokalizacji nerki przebieg choroby nowotworowej w jej początkowym stadium jest zwykle skryty. Klasyczna triada objawów w postaci wyczuwalnego guza w obrębie jamy brzusznej, dolegliwości bólowe i krwimocz są obecnie rozpoznawane niezwykle rzadko (10% chorych). W 40 – 60% przypadków rozpoznanie stawiane jest przypadkowo, w trakcie rutynowych badań kontrolnych lub przeprowadzanych z innych powodów. Zależnie od źródła danych, 25 – 50% raków nerki – w momencie rozpoznania pierwotnego choroby – jest w stadium rozsianym. Przerzuty powstają drogą hematogeną, drogą naczyń limfatycznych lub przez ciągłość. Najczęściej dochodzi do zajęcia płuc (50-60%), kości (30-40%), wątroby (30-40%). W 5% przypadków przerzuty lokalizują się w mózgu. Inne lokalizacje, choć możliwe, zdarzają się rzadziej. U 30-50% chorych, u których rozpoznano raka nerki w stadium lokalnym, w ciągu kilku do kilkunastu miesięcy dochodzi do powstawania przerzutów odległych i rozsiewu choroby, a u 1/3 dochodzi do nawrotu lokalnego.

***Epidemiologia***

Zapadalność na raka nerki w Polsce stanowi ok. 3% zapadalności na nowotwory i wynosiła w 2006 roku (Krajowy Rejestr Nowotworów – Warszawa, 2008) 3 766 nowych zachorowań rocznie (mężczyźni - 2 283 oraz kobiety - 1 483).

Rejestrowana śmiertelność z powodu tej choroby w Polsce to 2 442 zgonów w roku 2006, w tym 884 zgonów kobiet i 1 558 zgonów mężczyzn (wg KRN).

Na raka nerki najczęściej chorują osoby między 50 a 70 rokiem życia, częściej mężczyźni.

Chociaż nowotwór w postaci sporadycznej najczęściej rozwija się pomiędzy 50 a 70 rokiem życia, znane są nierzadkie przypadki zachorowań w wieku lat 20 czy 30. Skryty przebieg kliniczny, jaki charakteryzuje chorobę powoduje, że jest ona rozpoznawana późno – albo w stadium znacznego zaawansowania miejscowego z wysokim 50% prawdopodobieństwem wznowy, albo w stadium rozsiały.

### **III. Opis programu.**

#### **Substancje czynne finansowane w ramach programu:**

##### **a) sunitynib**

*Postać farmaceutyczna, dawka:*

kapsułki twarde 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg

*Opis działania leku*

Jablczan sunitynibu jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej (RTK). Hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej biorące udział we wzroście nowotworów, w patologicznej angiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami, zmniejszając tym samym nasilenie wymienionych zjawisk. Lek hamuje dodatkowo inne rodzaje receptorów, jak receptory płytkowego czynnika wzrostu, receptory czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego, receptory czynnika stymulującego powstawanie kolonii i innych.

##### **b) sorafenib**

*Postać farmaceutyczna, dawka:*

tabletki powlekane 200 mg

*Opis działania leku*

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który *in vitro* i *in vivo* wykazuje działanie zarówno przeciwproliferacyjne, jak i przeciwangiogenne hamując bezpośrednio aktywność kinaz tyrozynowych receptorów błonowych oraz kinaz serynowo-treoninowych wewnątrzkomórkowych elementów szlaku sygnałowego Ras/MAPK.

##### **c) ewerolimus**

*Postać farmaceutyczna, dawka:*

tabletki 5 mg, 10 mg

*Opis działania leku*

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (*mammalian target of rapamycin*) – kluczowej kinazy serynowo-treoninowej, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonka, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

## **1. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib**

### **1.1 Kryteria kwalifikacji**

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym;
- 2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);
- 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki;
- 4) uprzednie wykonanie nefrektomii;
- 5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;
- 6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;
- 7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów);
- 8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;
- 9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);
- 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 11) nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry;
- 12) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
  - a) wyniki badań czynności wątroby:
    - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),
    - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,

- b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,
  - c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
    - liczba płytek krwi większa lub równa  $10^5/\text{mm}^3$ ,
    - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa  $1500/\text{mm}^3$ ,
    - poziom hemoglobiny większy lub równy  $9,5 \text{ g/dl}$ ;
  - 13) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;
  - 14) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.
- Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## **1.2 Określenie czasu leczenia w programie**

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

## **1.3 Kryteria wyłączenia z programu**

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

## **2. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib**

### **2.1 Kryteria kwalifikacji**

- 1) rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowo komórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym potwierdzone badaniem histopatologicznym z materiału operacyjnego, biopsji guza nerki lub ogniska przerzutowego;
- 2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);
- 3) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszej immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub udokumentowane przeciwwskazania do dalszego stosowania interferonu alfa;
- 4) uprzednie wykonanie nefrektomii;

- 5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;
  - 6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;
  - 7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów);
  - 8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;
  - 9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);
  - 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
  - 11) nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry;
  - 12) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
    - a) wyniki badań czynności wątroby:
      - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),
      - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,
    - b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,
    - c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
      - liczba płytek krwi większa lub równa  $10^5/\text{mm}^3$ ,
      - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa  $1500/\text{mm}^3$ ,
      - poziom hemoglobiny większy lub równy  $9,5 \text{ g/dl}$ ;
  - 13) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;
  - 14) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.
- Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## **2.2 Określenie czasu leczenia w programie**

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

## **2.3 Kryteria wyłączenia z programu**

- 1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sorafenib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;

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

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

#### **3.1 Kryteria kwalifikacji**

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym;
- 2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym);
- 3) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib albo sorafenib) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii;
- 4) uprzednie wykonanie nefrektomii;
- 5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych;
- 6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;
- 7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów);
- 8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;
- 9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);
- 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 11) nieobecność innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy oraz raka podstawnokomórkowego skóry;
- 12) wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych;
- 13) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;
- 14) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:
  - a) wyniki badań czynności wątroby:

- stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),
  - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,
  - b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,
  - c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
    - liczba płytek krwi większa lub równa  $10^5/\text{mm}^3$ ,
    - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa  $1500/\text{mm}^3$ ,
    - poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl;
  - 15) prawidłowe stężenie glukozy we krwi;
  - 16) niestosowanie leków z grupy silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (w szczególności ketokonazol, itraconazol, worikonazol, klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, werapamil, flukonazol, diltiazem, cyklosporyna).
- Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

### **3.2 Określenie czasu leczenia w programie**

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

### **3.3 Kryteria wyłączenia z programu**

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

### **Schemat dawkowania leków w programie:**

#### **1. Sunitynib**

1.1 Zalecana dawka sunitynibu wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 14-dniowa przerwa, co stanowi pełny 6-tygodniowy cykl leczenia.

1.2 W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się nasilenia wspomnianych objawów oraz w trakcie dalszego leczenia należy rozważyć redukcję dawki do 37,5 mg na dobę podawanej przez 4 kolejne tygodnie z następującą po tym okresie 14-dniową przerwą.

1.3 Jeżeli ciężkie objawy niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przerywania podawania leku, to należy definitywnie zakończyć leczenie.

1.4 Jeżeli pomimo redukcji dawki do 37,5 mg na dobę istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, to należy zmniejszyć dawkę leku do 25 mg na dobę podawanej przez 4 kolejne tygodnie z następującą po tym okresie 14-dniową przerwą.

1.5 Ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.

## **2. Sorafenib**

2.1 Sorafenib jest stosowany w dobowej dawce 800 mg (2 razy dziennie po 2 tabletki zawierające 200 mg) bez przerw.

2.2 W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się ich nasilenia oraz należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki sorafenibu do 400 mg dziennie (2 tabletki po 200 mg 1 raz dziennie).

2.3 Jeżeli ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przerywania podawania leku, należy zakończyć leczenie.

2.4 Jeżeli pomimo redukcji dawki do 400 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zredukować dawkę leku do 400 mg podawanych co drugi dzień.

2.5 Ponowne pojawienie się istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.

## **3. Ewerolimus**

3.1 Ewerolimus jest stosowany w dobowej dawce 10 mg (1 raz dziennie 2 tabletki zawierające 5 mg albo 1 raz dziennie 1 tabletka zawierająca 10 mg) bez przerw.

3.2 W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się ich nasilenia oraz należy rozważyć zmniejszenie dobowej dawki ewerolimusu do 5 mg dziennie (1 tabletka po 5 mg 1 raz dziennie).

3.3 Jeżeli ciężkie działania niepożądane nie zmniejszą swojego nasilenia w ciągu 4 tygodni mimo przerywania podawania leku, należy zakończyć leczenie.



3.4 Jeżeli pomimo redukcji dawki do 5 mg dziennie istotne klinicznie lub ciężkie działania niepożądane ponownie wystąpią, należy zakończyć leczenie.

#### **Monitorowanie programu**

Na monitorowanie programu składa się:

##### **a) monitorowanie leczenia:**

W celu przeprowadzenia kwalifikacji pacjenta do udziału w programie i monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w wyznaczonych terminach badania, których lista i harmonogram wykonania zawiera załącznik nr 1 do programu.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

##### **b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy;**

##### **c) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze Raka nerki (SMPT-Rak nerki), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.**

**Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.**

**Załącznik nr 1 do programu**

**Leczenie raka nerki**

<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
---

<b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia sunitynibem, sorafenibem lub ewerolimusem</b>
---

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>1) histologiczne potwierdzenie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym;</li><li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li><li>3) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</li><li>4) oznaczenie stężenia mocznika;</li><li>5) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li><li>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li><li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li><li>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li><li>9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li><li>10) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) – dla sunitynibu i sorafenibu;</li><li>11) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</li><li>12) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</li><li>13) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li><li>14) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej;</li><li>15) badanie RTG klatki piersiowej;</li><li>16) badanie KT lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów</li></ul> |
|---|

ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów);

17) elektrokardiogram (EKG);

18) pomiar ciśnienia tętniczego;

19) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

## **2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**

1) morfologia krwi z rozmazem;

2) oznaczenie stężenia hemoglobiny;

3) oznaczenia stężenia kreatyniny;

4) oznaczenie stężenia bilirubiny;

5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;

6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;

7) oznaczenie aktywności LDH;

8) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej.

Badania wykonuje się:

1) co 6 tygodni — w przypadku leczenia sunitynibem;

2) co 4 tygodnie — w przypadku leczenia sorafenibem;

3) co 4 tygodnie — w przypadku leczenia ewerolimusem.

### **3. Monitorowanie skuteczności leczenia**

- 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;
- 2) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;
- 3) EKG;
- 4) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się:

- 1) nie rzadziej niż co 12 tygodni;
- 2) przed zakończeniem:
  - a) co drugiego kursu leczenia  
— w przypadku sunitynibu,
  - b) co trzeciego kursu leczenia  
— w przypadku sorafenibu,
  - c) co trzeciego kursu leczenia  
— w przypadku ewerolimusu;
- 3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.

Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST lub CHOI.