

**Niwolumab (Opdivo®)
w leczeniu miejscowo zaawansowanego
lub przerzutowego
niedrobnokomórkowego raka płuca
o typie innym niż płaskonabłonkowy**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
wrzesień 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax. +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

Tel.: +48 22 579 66 66

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

[REDACTED]

Cytowanie: [REDACTED] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2016.

Spis treści

Skróty i akronimy	6
Streszczenie	8
Słowa kluczowe	10
1 Cel analizy	11
2 Populacja	12
2.1 Definicja.....	12
2.2 Klasyfikacja.....	12
2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka.....	14
2.4 Epidemiologia.....	17
2.4.1 Liczebność populacji docelowej.....	24
2.5 Objawy.....	29
2.6 Przebieg naturalny.....	33
2.7 Rokowanie.....	33
2.8 Obciążenie chorobą.....	35
2.9 Rozpoznanie i diagnostyka.....	39
2.10 Leczenie.....	44
2.11 Wytyczne kliniczne.....	46
2.11.1 Polskie wytyczne kliniczne.....	46
2.11.1.1 PTOK 2014.....	46
2.11.1.2 Zalecenia ekspertów 2014.....	48
2.11.2 Zagraniczne wytyczne kliniczne.....	50
2.11.2.1 NCCN 2016.....	50
2.11.2.2 NICE 2016.....	55
2.11.2.3 NCI 2016.....	57
2.11.2.4 ESMO 2013-2014.....	60
2.11.2.5 ASCO 2011-2015.....	63
2.11.2.6 CCO 2005-2016.....	65
2.11.2.7 CCO/ASCO 2007.....	67
2.11.3 Podsumowanie wytycznych klinicznych.....	68
2.12 Rekomendacje refundacyjne.....	69

3	Interwencja	72
3.1	Dane produktu	73
3.2	Mechanizm działania.....	74
3.3	Zarejestrowane wskazania.....	74
3.4	Dawkowanie i sposób podania	75
3.5	Przeciwwskazania	78
3.6	Przedawkowanie.....	78
3.7	Działania niepożądane.....	78
4	Komparatory	85
4.1	Docetaksel.....	88
4.1.1	Dane produktu	88
4.1.2	Mechanizm działania.....	88
4.1.3	Zarejestrowane wskazania.....	89
4.1.4	Dawkowanie	89
4.1.5	Przeciwwskazania	90
4.1.6	Przedawkowanie.....	90
4.1.7	Działania niepożądane.....	91
5	Efekty zdrowotne	96
6	Dotychczasowa ocena AOTMiT	99
7	Aktualny status finansowania ze środków publicznych	104
8	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	106
9	Podsumowanie	109
	Spis tabel	110
	Spis rycin	112
	Piśmiennictwo	113

Skróty i akronimy

ACS	<i>American Cancer Society</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CHART	ciągła hiperfrakcjonowana przyspieszona radioterapia (ang. <i>continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy</i>)
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life years</i>)
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
EBRT	radioterapia wiązkami zewnętrznymi (ang. <i>external beam radiation therapy</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (<i>European Respiratory Society</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
VEGF	czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
HART	hiperfrakcjonowana przyspieszona radioterapia (ang. <i>hyperfractionated accelerated radiotherapy</i>)
HDREB	wewnątrzoskrzelowa brachyterapia wysoką mocą dawki (ang. <i>high dose rate endobronchial brachytherapy</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population,</i>

intervention, comparator, outcome, study type)

PS	stopień sprawności (ang. <i>performance status</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine-kinase inhibitor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie innym niż płaskonabłonkowy (niepłaskonabłonkowy NDRP) po wcześniejszej chemioterapii. [REDACTED]

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym i najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce. Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 85% wszystkich raków płuca, z czego typ niepłaskonabłonkowy jest rozpoznawany u ok. 60% chorych. Rak płuca u ok. 60% chorych rozpoznawany jest w stadium zaawansowanym (IIIB lub IV) uniemożliwiającym zastosowanie leczenia radykalnego.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi (m. in. NICE 2016 i NCCN 2016) po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP rekomendowany jest niwolumab, pembrolizumab (u chorych z ekspresją PD-L1), docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, ramucyrumab + docetaksel, nintedanib + docetaksel (u chorych z gruczolakorakiem), EGFR-TKI – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib (głównie u chorych z mutacją genu EGFR lub wysokim prawdopodobieństwem jej występowania), inhibitory EML4-ALK – kryzotynib, cerytynib, alektynib (u chorych z rearanżacjami genu ALK).

Pomimo dość szerokiej gamy opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu raka płuca, ograniczenia refundacyjne znacznie utrudniają dostęp polskich chorych do leczenia, co w połączeniu ze specyfiką schorzenia daje niewielkie szanse na przeżycie – niższe w porównaniu do większości krajów Europy. Aktualnie w Polsce pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP po nieskuteczności chemioterapii spośród zalecanych opcji terapeutycznych mogą być leczeni docetakselem i gemcytabiną w ramach katalogu chemioterapii oraz pemetreksedem, erlotynibem i gefitynibem w ramach programu lekowego B.6. oraz afatynibem w ramach programu lekowego B.63. przy czym erlotynib, gefitynib i afatynib może być stosowany wyłącznie u chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR.

Zgodnie z publikacją Krawczyk 2015: „*Nie ma wątpliwości, że chemioterapia w leczeniu chorych na większość zaawansowanych nowotworów osiągnęła lub zbliża się do pułapu swoich możliwości. Odkrycia mutacji kierujących oraz immunologicznych punktów kontroli spowodowały szybki rozwój metod leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii, które zastępują chemioterapię u niektórych chorych i w niektórych liniach leczenia [...]. Immunoterapia chorób nowotworowych, zwłaszcza ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli, charakteryzuje się odmienną od chemioterapii toksycznością i zdolnością do wywoływania w niektórych przypadkach długotrwałej kontroli choroby.*”¹

Niwolumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4, hamującym białko PD-1 poprzez ligand PD-L1, pełniącym kluczową rolę w układzie immunologicznym. Lek został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską oraz FDA odpowiednio 19 czerwca 2015 r. oraz 22 grudnia 2014 r., przy czym w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP – odpowiednio 4 kwietnia 2016 r. i 9 października 2015 r.

Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiąca przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. czerniak, rak nerki).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją niwolumabu obejmują utworzenie programu lekowego w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto (poziom refundacji 100%, kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce odpowiednim komparatorem dla niwolumabu stosowanego specyficznie w niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym raku płuca jest chemioterapia oparta na docetakselu.

Porównanie niwolumabu z docetakselem przeprowadzono na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwalających na ocenę efektywności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych schematów leczenia raportowanych w badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe

niwolumab, niedrobnokomórkowy rak płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy, niepłaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie innym niż płaskonabłonkowy (niepłaskonabłonkowym NDRP) po wcześniejszej chemioterapii. [REDACTED]

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania niwolumabu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).²

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej jednej linii chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do projektowego programu lekowego, [REDACTED]

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) [ChPL].⁴

2.1 Definicja

Rak płuca (ang. *lung cancer*) to nowotwór złośliwy tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) lub pęcherzyków płucnych.⁵

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) to jeden z dwóch podstawowych typów raka płuca (drugi typ to drobnokomórkowy rak płuca, DRP), stanowiący 85% wszystkich raków płuca, spośród których wyróżnia się głównie raka niepłaskonabłonkowego (gruczołowy, wielkokomórkowy, inny) i płaskonabłonkowego w zależności od obrazu mikroskopowego. Raki niedrobnokomórkowe należą do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości, leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia lub radioterapia.^{6,7}

Cechą charakterystyczną gruczolakoraka jest występowanie grup i płatów komórek nowotworowych tworzących często wyraźne struktury trójwymiarowe oraz struktury zrazikowe, przy czym w guzach mniej dojrzałych stwierdza się większe rozproszenie komórek. Rzadziej niż w innych typach raka płuca obserwuje się martwicę, występuje ona jednak w guzach mniej dojrzałych. Z kolei, obraz cytologiczny wielkokomórkowego raka płuca cechuje obecność licznych, rozproszonych komórek nowotworowych. Występują nieliczne, drobne grupy luźno zespolonych komórek. W rozmazach z reguły stwierdza się masy martwicze.⁸

2.2 Klasyfikacja

Pierwotne nowotwory złośliwe płuca ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzielą się na:

- raki niedrobnokomórkowe (80-90%):
 - niepłaskonabłonkowy (60%)
 - gruczołowy (30-40%),
 - wielkokomórkowy (10-15%);
 - inne (5-10%);
 - płaskonabłonkowy (25-40%);
- rak drobnokomórkowy (10-20%);
- raki bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified*, NOS).^{6,7,9,10}

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację histologiczną raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO, 2004*) z modyfikacją *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* dla raka gruczołowego z 2011 r.^{11,12}

Tab. 1. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego (2011).^{11,12}

Typy	Odmiany
Rak płaskonabłonkowy	- brodawkowaty, - jasnokomórkowy, - z drobnych komórek - podstawnokomórkowy
Rak drobnokomórkowy	- złożony
Raki gruczołowe (wg IASLC 2011) - zmiana przedinwazyjna <ul style="list-style-type: none"> • nietypowa hiperplazja gruczołowa • gruczolakorak in situ (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) - gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania lepidic, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikrobrodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu) - inne postacie gruczolakoraka	- syngnetowatokomórkowy
Rak wielkokomórkowy	- z cechami neuroendokrynności - mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności - podstawnokomórkowy - rak limfoepitelioidalny - jasnokomórkowy - z fenotypem prążkowanokomórkowym
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego - pleomorficzny - wrzecionowatokomórkowy - olbrzymiokomórkowy - mięsakorak - blastoma płuc	
Rakowiaki - typowy - atypowy	

Typy	Odmiany
Raki z gruczołów typu śliniankowego - śluzowo-naskórkowy - gruczołowo-torbielowaty - inne	
Raki niesklasyfikowane	

W poniższej tabeli przedstawiono identyfikację chorych z nowotworem płuca zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10.¹³

Tab. 2. Identyfikacja chorych zgodnie z klasyfikacją ICD-10.¹³

Symbol	Opis
C34	Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca
C34.0	Oskrzele główne
C34.01	Ostroga tchawicy
C34.02	Wnęka
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne
C34.2	Płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe
C34.3	Płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne
C34.8	Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca
C34.9	Oskrzele lub płuco, nieokreślone
C78	Wtórne nowotwory złośliwe układu oddechowego i trawiennego
C78.0	Wtórny nowotwór złośliwy płuc
D38	Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze ucha środkowego, narządów układu oddechowego i klatki piersiowej
D38.1	Tchawica, oskrzela i płuca

2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Rak płuca prawdopodobnie rozwija się z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach może się ona różnicować w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Pod wpływem substancji rakotwórczych komórki te ulegają rozrostowi, metaplazji lub przemianie nowotworowej. Rozwój i progresja raka płuca są związane z licznymi zaburzeniami molekularnymi, zwłaszcza z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych. Szczególnie często dochodzi do zwiększenia aktywności protoonkogenów (K-ras i MYC) i zmniejszenia aktywności genów supresorowych (P53,

RB i CDKN2). Typowa dla raka płuca jest też utrata heterozygotyczności (ang. *loss of heterozygosity*, LOH) chromosomów 3p, 5p, 8p, 9q, 11q i 17q.⁶

Czynniki ryzyka:^{6,7,14}

1. Czynne i bierne palenie tytoniu

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym, zawierającym ponad 7000 składników chemicznych, spośród których 70 jest znanych, jako powodujące raka u ludzi i zwierząt. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań u mężczyzn i 80% zachorowań u kobiet. Osoby palące są 15-30 razy bardziej narażone na rozwój raka płuca i zgon z powodu raka płuca w porównaniu do osób niepalących. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także palenia biernego, czyli narażenia wskutek przebywania przez długi czas w zadymionych pomieszczeniach. Bierne palenie jest przyczyną ok. 1/3 zachorowań na raka płuca u osób niepalących mieszkających z palaczami tytoniu i ok. 1/4 zachorowań wśród pozostałych osób niepalących. Istnieje ścisła zależność pomiędzy stopniem i czasem trwania narażenia na dym tytoniowy oraz ryzykiem zachorowania na raka płuca. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, trwające do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednak nie wraca do poziomu osób, które nigdy nie paliły.^{6,14,15,16}

Na podstawie danych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych wynika, że palący mężczyźni są 23 razy bardziej narażeni na rozwój raka płuca, natomiast palące kobiety – 13 razy bardziej w porównaniu do osób niepalących. W latach 2005-2010 130 659 Amerykanów (74 300 mężczyzn i 56 359 kobiet) zmarło z powodu raka płuca spowodowanego czynnym paleniem tytoniu, natomiast palenie bierne jest przyczyną 7 330 zgonów rocznie. U osób niepalących narażonych na dym tytoniowy w domu lub pracy występuje o 20-30% większe ryzyko rozwoju raka płuca w porównaniu do osób nienarażonych na dym tytoniowy.¹⁷

Ryzyko rozwoju nowotworu płuca u mężczyzny palącego 30 papierosów dziennie przez 10 lat wzrasta 10-krotnie, a wypalającego 40 papierosów już 60-krotnie w stosunku do osoby niepalącej.⁹

2. Narażenie na radon

Narażenie na radon jest drugą po paleniu tytoniu główną przyczyną raka płuca (8-15%), powodującą rocznie 21 000 zgonów (od 8 000 do 45 000) w Stanach Zjednoczonych. Ryzyko zachorowania wzrasta u osób palących narażonych na radon, który jest bezbarwnym, bezzapachowym i bezsmakowym gazem występującym naturalnie w glebie i skałach oraz produktem rozkładu uranu.^{15,16,17}

3. Narażenie na azbest

Rak płuca rozwija się u 20-25% pracowników silnie narażonych na azbest, który jest obecny głównie w różnego rodzaju izolacjach i klockach hamulcowych. U osób

niepalących narażenie na azbest powoduje 5-krotny wzrost ryzyka wystąpienia raka płuca w porównaniu do osób niepalących nienarażonych na azbest, podczas gdy narażenie na azbest w połączeniu z paleniem tytoniu powoduje ponad 40-krotny wzrost ryzyka wystąpienia raka płuca.^{14,17}

4. Metale ciężkie
5. Promieniowanie jonizujące
6. Radioaktywne rudy np. uranu
7. Wziewne środki chemiczne lub minerały, takie jak arsen, beryl, kadm, krzemionka, chlorek winylu, związki niklu, związki chromu, produkty węglowe, gaz musztardowy i etery chlorometylowe
8. Spaliny z silników Diesla
9. Zanieczyszczenie powietrza na zewnątrz i w pomieszczeniach

Zanieczyszczenie powietrza jest przyczyną 1-2% przypadków raka płuca. Zanieczyszczenie powietrza w pomieszczeniach na skutek spalania paliw stałych do ogrzewania i gotowania (np. węgla) w krajach o niskich i średnich dochodach jest przyczyną raka płuca u 2% chorych.^{16,17}

10. Dym węglowy, emisje wewnętrzne innych paliw
11. POChP i ograniczenie przepływu powietrza
12. Zwłóknienie płuc
13. Przebyta gruźlica^{15,16}
14. Rak głowy, szyi lub przełyku w historii
15. Radioterapia klatki piersiowej (np. w leczeniu chłoniaka lub raka piersi)
16. Predyspozycje genetyczne

Predyspozycje genetyczne odgrywają szczególną rolę u osób młodych oraz niepalących, u których rozpoznawany jest rak płuca.^{14,15,16}

17. Rak płuca w rodzinie
18. Niektóre suplementy diety
19. Wiek

Rak płuca rozpoznawany jest głównie u osób starszych – 2 na 3 chorych jest powyżej 65 r.ż w momencie diagnozy, podczas gdy < 2% rozpoznanych dotyczy chorych w wieku < 45 lat. Średni wiek, w którym diagnozuje się raka płuca to 70 lat.

20. Płeć

Ryzyko wystąpienia raka płuca u mężczyzn wynosi 1:14, natomiast u kobiet – 1:17 (uwzględniono zarówno osoby palące, jak i niepalące).⁷

21. Rasa

U mężczyzn rasy czarnej występuje o 20% większe ryzyko wystąpienia raka płuca niż u mężczyzn rasy białej. Z kolei ryzyko wystąpienia raka płuca u kobiet rasy czarnej jest o 10% niższe w porównaniu do kobiet rasy białej.⁷

Czynniki ryzyka o niepewnym lub nieudowodnionym wpływie:

- Palenie marihuany,
- Talk.⁷

Część z wymienionych czynników może nasilać rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym.⁶

Narażenie zawodowe na czynniki rakotwórcze (azbest, uran, koks) jest przyczyną 10% raków płuca.¹⁷

2.4 Epidemiologia

Rak płuca występował rzadko na początku XX wieku, jednak zwiększona ekspozycja na szkodliwe czynniki (zwłaszcza palenie tytoniu) oraz wydłużenie życia doprowadziły do określania raka płuca jako pandemii XX i XXI wieku.¹⁴ Obecnie **rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie.**^{6,18}

Zgodnie z WHO w 2012 r. (podobnie jak w 2000 r.) **rak płuca stanowił 5. przyczynę zgonów na świecie (1,6 mln)** po chorobie niedokrwiennej serca (7,4 mln), udarze mózgu (6,7 mln), zakażeniach dolnych dróg oddechowych (3,1 mln) oraz przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (3,1 mln).¹⁹

Rak płuca stanowi 90% wszystkich nowotworów płuca.⁶ W 2012 r. na świecie raportowano 1,8 mln nowych zachorowań na raka płuca (ok. 13% wszystkich zachorowań na raka) i 1,6 mln zgonów z powodu raka płuca (ok. 19% wszystkich zgonów z powodu raka: 1,1 mln u mężczyzn i 491 200 u kobiet).^{16,17,18}

Największe współczynniki zachorowalności na raka płuca u mężczyzn odnotowano w Ameryce Północnej, Europie, Azji Wschodniej i Urugwaju, natomiast najniższe – w Afryce Subsaharyjskiej. Największe współczynniki zachorowalności na raka płuca u kobiet obserwowano w Ameryce Północnej, Europie, Australii, Nowej Zelandii, Korei Północnej i Chinach, przy czym w Chinach współczynniki te były wyższe niż w niektórych krajach europejskich pomimo mniejszej ekspozycji na dym tytoniowy, co może wynikać z zanieczyszczeń powietrza pochodzących z pieców węglowych i oparów z gotowania w pomieszczeniach bez wentylacji.¹⁶

W krajach, gdzie epidemia palenia tytoniu rozpoczęła się i osiągnęła szczyt wcześniej (np. Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Dania) obserwowany jest spadek zachorowań u mężczyzn i stabilizacja zachorowań u kobiet, natomiast w krajach gdzie szczyt epidemii palenia tytoniu nastąpił później (np. Hiszpania, Węgry) obserwowany jest spadek

zachorowań u mężczyzn i wzrost zachorowań u kobiet. Z kolei w krajach, gdzie palenie tytoniu dopiero niedawno osiągnęło swój szczyt lub staje się powszechne (np. Chiny, Indonezja, kilka krajów Afryki) spodziewany jest wzrost poziomu zachorowań u mężczyzn i kobiet przez kilka kolejnych dekad.¹⁶

Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2012 r. raportowano 1,8 mln nowych przypadków raka płuca (12,9% wszystkich nowotworów), spośród których 58% wystąpiło na obszarach mniej rozwiniętych. Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn (1,2 mln, 16,7% nowotworów) z najwyższym standaryzowanym na wiek współczynnikiem zachorowalności w Europie Środkowo-Wschodniej (53,5/100 000 osób).¹⁸

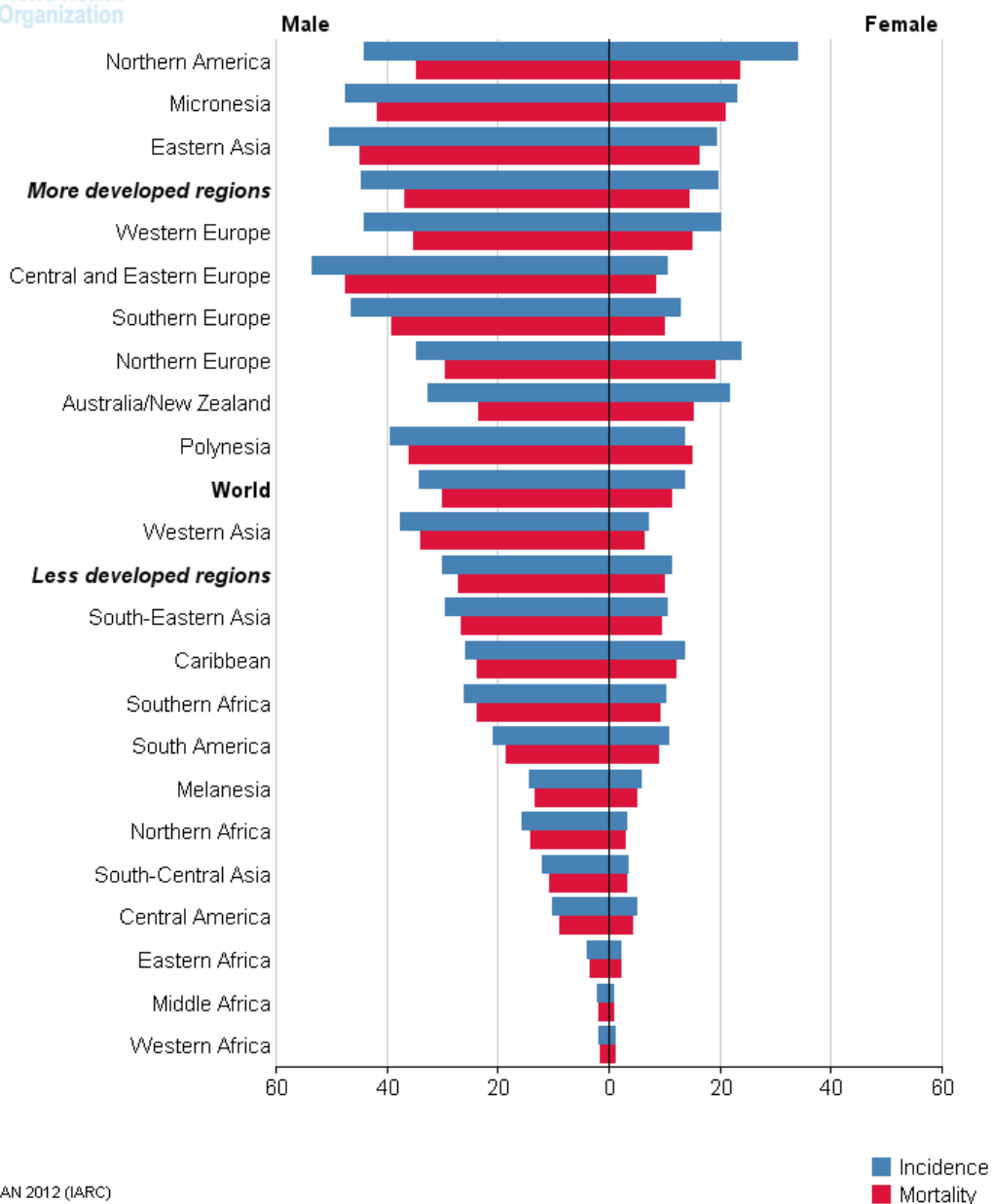
Ze względu na wysoką śmiertelność (ogólny stosunek umieralności do zachorowalności wynosi 0,87 i względny brak zmienności przeżycia w różnych regionach świata, obszary geograficzne z największą i najmniejszą umieralnością są zbliżone do regionów z największą i najmniejszą zachorowalnością).¹⁸

Ryc. 1. Współczynniki zachorowalności i umieralności z powodu raka płuca na świecie zgodnie z danymi GLOBOCAN 2012.¹⁸

International Agency for Research on Cancer

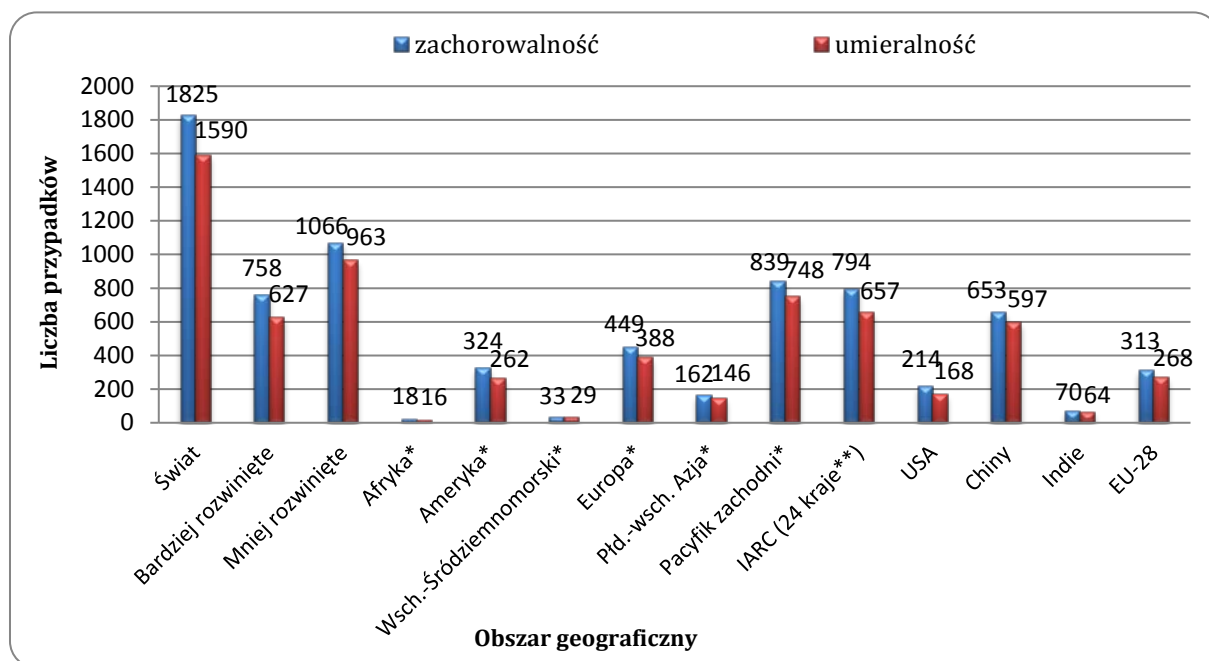


World Health Organization



GLOBOCAN 2012 (IARC)

Ryc. 2. Zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca w zależności od obszaru geograficznego zgodnie z danymi GLOBOCAN 2012.¹⁸



* Regiony WHO.

** Państwa członkowskie IARC (Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem, ang. *International Agency for Research on Cancer*) – 24 państwa: Niemcy, Francja, Włochy, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone Ameryki (USA), Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Dania, Finlandia, Indie, Irlandia, Japonia, Norwegia, Holandia, Katar, Korea, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Turcja.

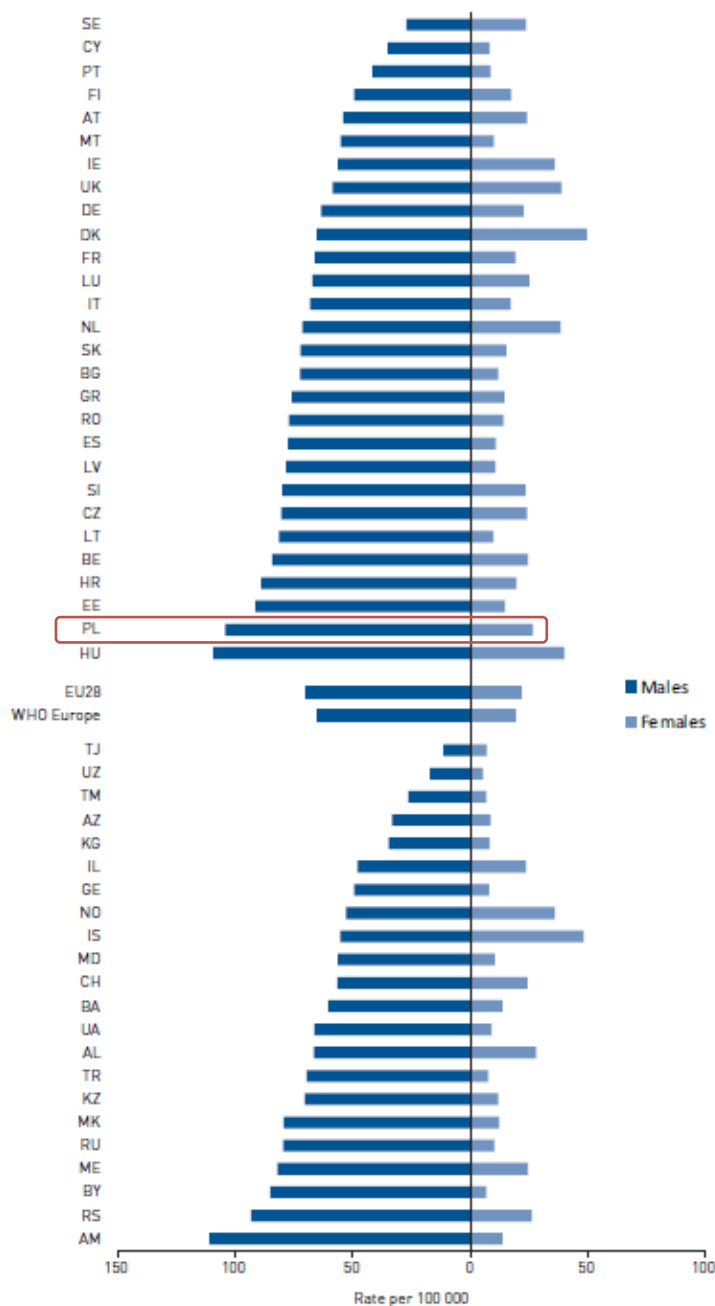
W 2011 r. w Unii Europejskiej raportowano 257 000 zgonów z powodu raka płuca i 292 000 nowych przypadków zachorowań na raka płuca.²⁰

Najwyższe współczynniki zachorowalności w Unii Europejskiej obserwowane są u mężczyzn z Węgier (109,5/100 000 mężczyzn), Polski (104,5/100 000 mężczyzn) i Estonii (91,5/100 000 mężczyzn) oraz u kobiet z Danii (49,5/100 000 kobiet), Węgier (39,8/100 000 kobiet) i Wielkiej Brytanii (38,7/100 000 kobiet). Najwyższe współczynniki zachorowalności u mieszkańców Europy spoza Unii Europejskiej raportowane są w Armenii u mężczyzn (111,1/100 000 mężczyzn) i w Islandii u kobiet (48,0/100 000 kobiet).¹⁴

Pomimo, że częstość występowania raka płuca u kobiet jest niższa w porównaniu do mężczyzn, rak płuca jest czwartym pod względem częstości występowania (513 000 przypadków w 2008 r., 8,5% wszystkich przypadków raka) i drugą przyczyną zgonów u kobiet (427 000 zgonów w 2008 r., 12,8% wszystkich zgonów z powodu raka) na świecie. Oszacowano, że w Wielkiej Brytanii ryzyko rozwoju raka płuca wynosi 1/14 u mężczyzn i 1/19 u kobiet. Rozpowszechnienie raka płuca różni się również wewnątrz kraju w zależności od regionu odzwierciedlając rozpowszechnienie palenia tytoniu, np. w Wielkiej Brytanii jest wyższe w Szkocji i północnej Anglii. W Europie w 2008 r.

raportowano 388 753 przypadków raka płuca, w tym 6% u osób poniżej 50 rż., 20% u osób w wieku 50-59 lat, 29% u osób w wieku 60-69 lat i 44% u osób w wieku powyżej 70 rż.¹⁴

Ryc. 3. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek w zależności od płci (Biała Księga, ERS 2008).¹⁴



Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce.^{10,11} Średnia wieku zachorowania wynosi ok. 60 lat.⁶

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2013 r. w Polsce nowotwory płuca były najczęściej występującymi nowotworami u mężczyzn i stanowiły

ok. 20% zachorowań na nowotwory, natomiast u kobiet rak płuca zajmował trzecie miejsce za rakiem piersi i rakiem jelita grubego. Zgony z powodu raka płuca są najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworu zarówno u kobiet, jak i mężczyzn.²¹

Rak płuca stanowi obecnie w Polsce przyczynę 1/3 wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn (31%) i 1/6 u kobiet (16%) – w obu grupach stanowi najczęstszą przyczynę zgonów nowotworowych.⁶

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN)²² w Polsce w 2013 r. raportowano 14 609 nowych przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) u mężczyzn i 6 915 u kobiet, przy czym współczynniki standaryzowane wg wieku wynosiły odpowiednio 48,06 oraz 18,25 na 100 000 osób.

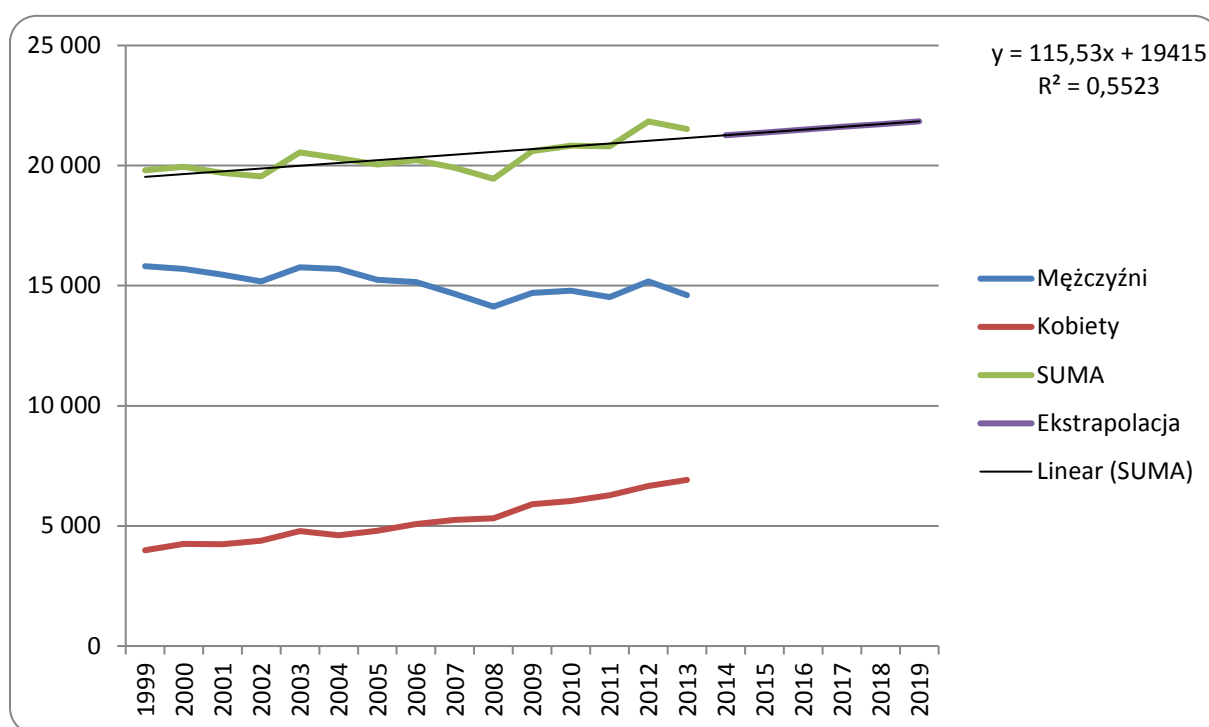
W ostatnich latach obserwowana jest względna stabilizacja zachorowalności na raka oskrzela i płuca u mężczyzn oraz wzrost zachorowalności u kobiet, utrzymując ogólną tendencję wzrostową.

Tab. 3. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.²²

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
M	15 811	15 702	15 454	15 173	15 762	15 704	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609
K	3 987	4 253	4 242	4 380	4 781	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915
S	19 798	19 955	19 696	19 553	20 543	20 314	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524

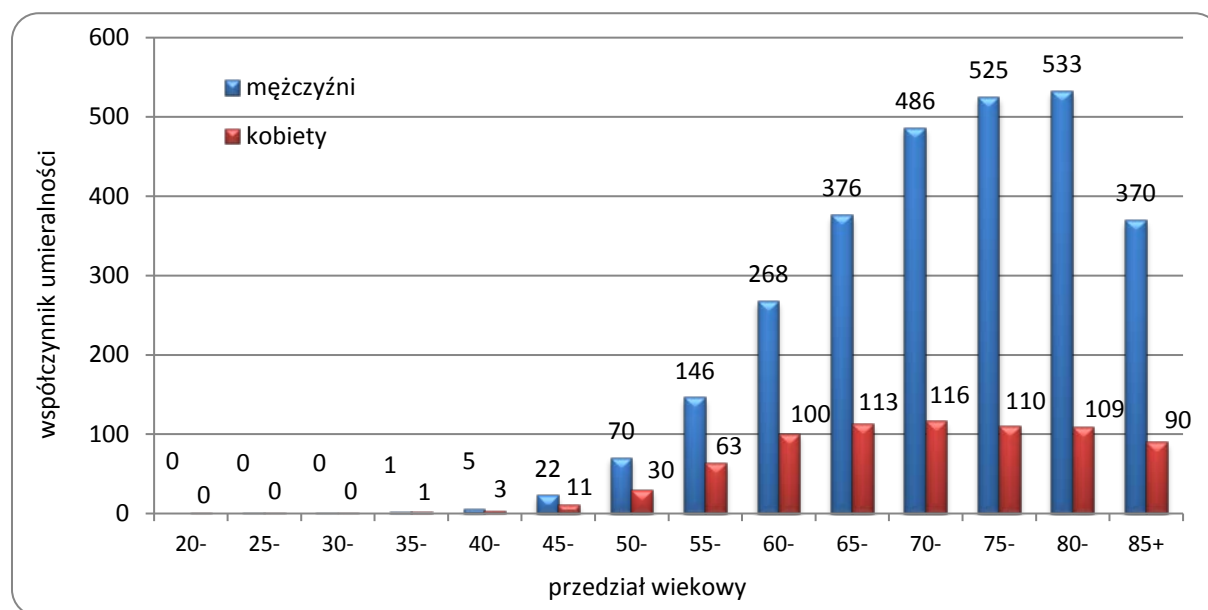
M – mężczyźni; K – kobiety; S – mężczyźni i kobiety łącznie.

Ryc. 4. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2019.²²



Współczynnik umieralności wzrasta wraz z wiekiem chorych. Zgodnie z danymi WHO w 2013 r. w Polsce najwyższe współczynniki umieralności raportowano w przedziale 80-85 lat dla mężczyzn (532,6 zgonów na 100 000 osób) oraz 70-75 lat dla kobiet (115,5 zgonów na 100 000 osób). Do 40 roku życia współczynniki umieralności nie przekraczały 1 zgonu na 100 000 osób.²³

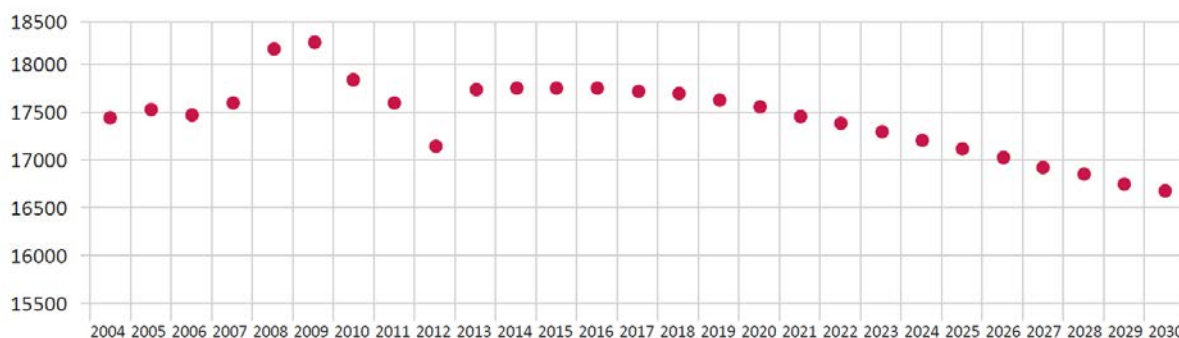
Ryc. 5. Współczynnik umieralności na 100 000 osób (standaryzowany wg wieku) wg WHO w Polsce w 2013 r.*²³



* brak raportowania zgonów w pozostałych grupach wiekowych.

Rak płuca w poprzednich dekadach był najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce. W związku ze spadkiem liczby palących tytoń, częstość zachorowań na raka płuca wśród mężczyzn w ostatnich latach spada, przy niewielkim wzroście liczby chorujących kobiet. W skali Polski zanotowano ok. 17 tys. osób rozpoczynających leczenie z powodu raka płuca w 2012 roku – był to trzeci z kolei rok spadku liczby osób raportowanych jako rozpoczynających leczenie z tego powodu. Na 2015 rok przewiduje się niewielki wzrost liczby nowych przypadków leczonych z powodu raka płuca w Polsce do 17,8 tys., aby w kolejnych latach odnotowywać spadki - w roku 2020 przewiduje się 17,5 tys. nowych leczonych przypadków z powodu raka płuca, natomiast w 2030 r. – ok. 16,7 tys. (rak płuca z dużym prawdopodobieństwem nadal będzie dominował pod względem zachorowalności i umieralności).²⁴

Ryc. 6. Historia i prognoza liczby nowych przypadków leczonych z powodu raka płuc w Polsce.²⁴



2.4.1 Liczebność populacji docelowej

Dane NFZ na temat liczby chorych z rozpoznaniem C34 dotyczą wszystkich pacjentów z rakiem oskrzela lub płuca, w tym również chorych nieleczonych oraz po wyczerpaniu dostępnych opcji terapeutycznych, a więc otrzymujących opiekę paliatywną. Z powodu braku danych o rozkładzie chorych leczonych za pomocą poszczególnych terapii, w oszacowaniu populacji docelowej wykorzystano dane na temat zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca niezależnie od typu histologicznego (ICD-10: C34) w latach 1999-2013 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie.²² Ze względu na brak przedstawienia danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Podejście analityczne konsultowano z ekspertami klinicznymi w trakcie Spotkania Ekspertów (sierpień 2016, Gdańsk) – patrz niżej.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano przy użyciu programu GRETL wersja 2016b²⁵, przyjmując następującą specyfikację modelu:

$$\text{liczba_chorych} = \beta_0 + \beta_1(\text{ROK})$$

liczba_chorych – liczba chorych rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów,

ROK – rok analizy.

Uzyskane parametry modelu po uwzględnieniu danych na temat zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2013²² przedstawiono poniżej.

Tab. 4. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.

Zmienna	Współczynnik	Błąd stand.	t-Studenta	Wartość p	
const	19411,9	262,215	74,03	1,86e-018	***
index	115,764	28,8398	4,014	0,0015	***

Średn.aryt.zm.zależnej	20338,00	Odch.stand.zm.zależnej	695,9006
Suma kwadratów reszt	3027504	Błąd standardowy reszt	482,5816
Wsp. determ. R-kwadrat	0,553458	Skorygowany R-kwadrat	0,519109
F(1, 13)	16,11261	Wartość p dla testu F	0,001473
Logarytm wiarygodności	-112,8981	Kryt. inform. Akaike'a	229,7961
Kryt. bayes. Schwarza	231,2122	Kryt. Hannana-Quinna	229,7811
Autokorel.reszt - rho1	0,334896	Stat. Durbina-Watsona	1,291816

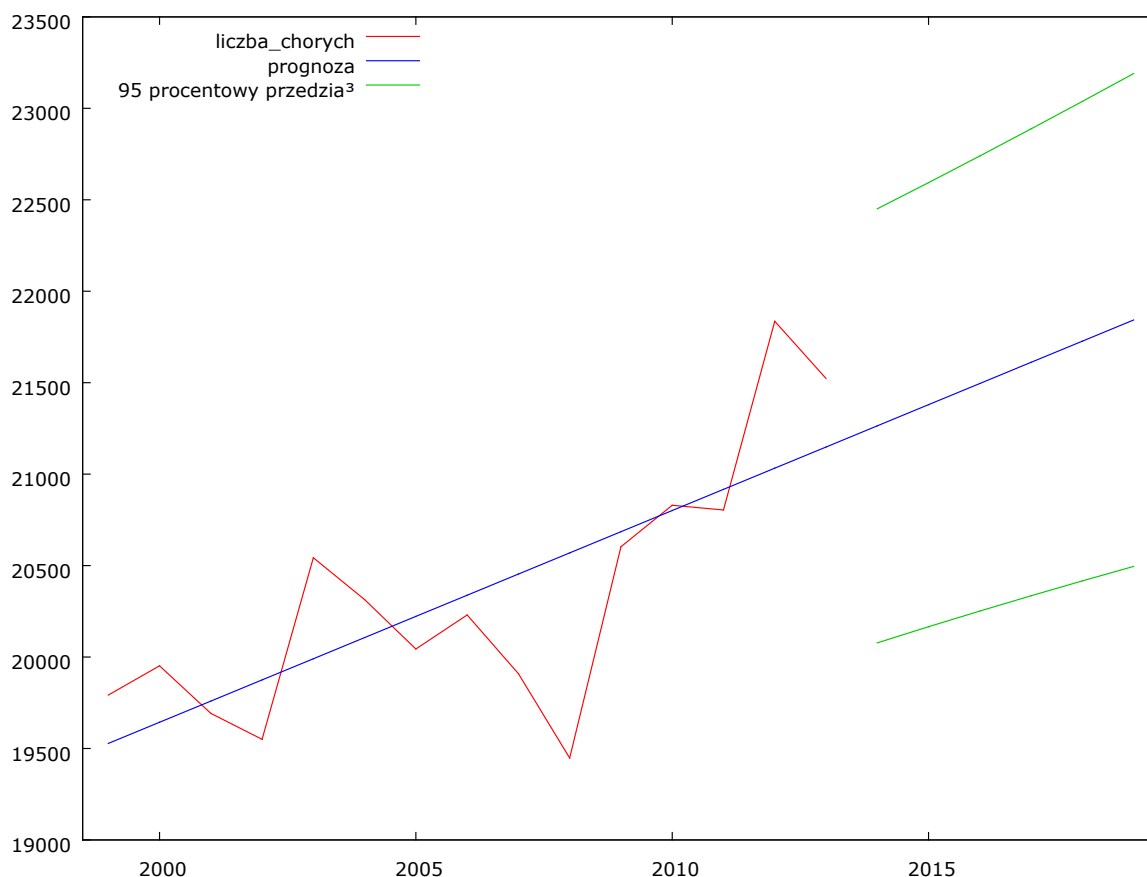
W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w I, II, i III roku analizy oszacowano na odpowiednio 21 611, 21 727 i 21 843 - patrz poniżej.

Tab. 5. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza	Błąd standardowy	95% przedział*
1999	19 792	19 528		
2000	19 952	19 643		
2001	19 692	19 759		
2002	19 550	19 875		
2003	20 543	19 991		
2004	20 314	20 106		
2005	20 044	20 222		
2006	20 230	20 338		
2007	19 909	20 454		
2008	19 448	20 570		
2009	20 603	20 685		
2010	20 830	20 801		
2011	20 804	20 917		
2012	21 836	21 033		
2013	21 523	21 148		
2014		21 264	549	20 078 – 22 451
2015		21 380	562	20 166 – 22 594
2016		21 496	576	20 252 – 22 740
2017		21 611	591	20 335 – 22 888
2018		21 727	607	20 416 – 23 038
2019		21 843	624	20 496 – 23 190

* Dla 95% przedziału ufności, $t(13, 0,025) = 2,160$.

Ryc. 7. Liczba chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2013 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2019.



Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi 85% wszystkich raków płuca, z czego typ niepłaskonabłonkowy występuje u 60% chorych.^{6,7,9,10}

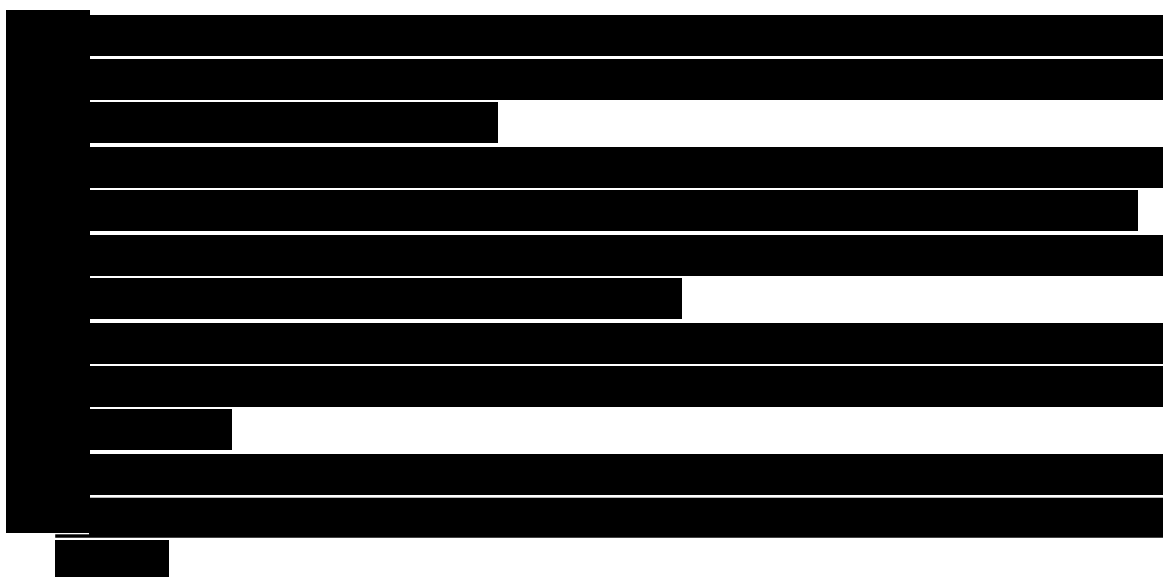
Wśród wszystkich rozpoznań NDRP stadium zaawansowanej choroby pierwotnie stwierdza się u 60% chorych – z powodu braku możliwości zastosowania radykalnego leczenia (resekcja chirurgiczna lub radiochemioterapia) rozpoczyna się terapię I linii, głównie chemioterapię (pochodna platyny w skojarzeniu z winorelbina, paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną lub pemetreksedem oraz EGFR-TKI u pacjentów z mutacją genu EGFR).

W przypadku nieskuteczności terapii I linii lub po okresie remisji/stabilizacji choroby uzyskanej po zastosowaniu terapii I linii u wszystkich chorych dochodzi do progresji, co na ogół jest wskazaniem do podejmowania leczenia objawowego. Jedynie u części chorych, u których występuje progresja choroby po terapii I linii, stopień sprawności pozwala na zastosowanie leczenia drugiej linii.^{9,10,26}

Odsetki chorych na kolejnych etapach oszacowań populacji uzyskano w badaniu ankietowym przeprowadzonym w grupie 5 ekspertów klinicznych (lipiec-sierpień 2016 r.) a następnie konsultowane je w grupie kolejnych ekspertów klinicznych

doświadczonych w leczeniu raka płuca i osiągnięta konsensu ekspertów – Spotkanie Ekspertów (31 sierpnia 2016, Gdańsk²⁷)

Eksperci kliniczni, którzy wzięli udział w badaniu ankietowym:



Skład osobowy ekspertów biorących udział w Spotkaniu Ekspertów (31 sierpnia 2016, Gdańsk):



Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego przed zastosowaniem niwolumabu w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy chory musi być wcześniej leczony pochodnymi platyny (I linia leczenia).

W praktyce klinicznej chorzy z mutacją EGFR w I linii leczenia otrzymują dedykowane leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej. Ci chorzy nie będą spełniać kryterium włączenia do programu lekowego dla niwolumabu, ze względu na brak wcześniejszego leczenia pochodnymi platyny.

Dodatkowo dane kliniczne dla niwolumabu wskazują na wyższą skuteczność niwolumabu w leczeniu chorych bez mutacji EGFR (patrz Analiza kliniczna²⁸), tym samym niwolumab nie będzie preferowaną opcją terapeutyczną dla chorych z mutacją genu EGFR.

Oszacowanie populacji docelowej w oparciu o konsensus ekspertów przedstawiono w Tab. 6. Przy szacowaniu populacji docelowej uwzględniono chorych bez mutacji genu EGFR.

Tab. 6. Liczba chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do leczenia niwolumabem po nieskuteczności chemioterapii.

Parametr	I rok	II rok	III rok
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (C34) - KRN	21 611	21 727	21 843
% pacjentów z NDRP		■ ■	
% pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP		■	
% pacjentów bez potwierdzonej mutacji genu EGFR		■	
% chorych z rakiem zaawansowanym		■	
% chorych leczonych za pomocą chemioterapii I linii		■	
% chorych kwalifikujących się do II linii terapii		■	
Liczba chorych kwalifikujących się do II linii terapii	■	■	■
% chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem		■	
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia niwolumabem	■	■	■

¹ wartości za analizą wpływu na budżet oraz analizą weryfikacyjną „Leczenie miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych”.

Liczba chorych kwalifikujących się do terapii niwolumabem po nieskuteczności chemioterapii wyniesie ■■■■■ chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy.

Przyjęto założenie konserwatywne, zgodnie, z którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia niwolumabem otrzymają taką terapię, przy czym założono stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego w ciągu roku.

Szczegółowe oszacowanie populacji docelowej przedstawiono w analizie wpływu na budżet.²⁹

2.5 Objawy

Objawy podmiotowe⁶

Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo. Pojawiające się w trakcie rozwoju nowotworu objawy można podzielić na 3 główne grupy:

1. Objawy związane z miejscowym wzrostem guza:

- kaszel – najczęstszy objaw (> 50% chorych), u palaczy często zmiana charakteru kaszlu;
 - duszność (30-40%);
 - ból w klatce piersiowej (25-35%);
 - krwioplucie (15-30%);
 - nawracające zapalenie płuc – pierwszy objaw u 15-20% chorych;
 - objawy szerzenia się raka na sąsiednie narządy klatki piersiowej:
 - zespół żyły głównej górnej – przy masywnym zajęciu śródpiersia;
 - ból opłucnowy – przy zajęciu opłucnej;
 - miejscowy ból klatki piersiowej – przy nacieczeniu ściany klatki piersiowej;
 - ból barku i zespół Hornera – guz w szczycie płuca;
 - zaburzenia rytmu serca – przy nacieczeniu serca i osierdza;
 - chrypka – w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego.
2. Objawy związane z przerzutami do odległych narządów:
- ból kości, rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe – przerzuty w kościach;
 - ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowań i osobowości – przerzuty w OUN;
 - ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała, w stadium schyłkowym żółtaczką – przerzuty w wątrobie.
3. Zespoły paranowotworowe (patrz tabela poniżej):
- związane z czynnością wydzielniczą komórek nowotworowych, występują stosunkowo rzadko, ale mogą być nasilone.

Dominującymi ogólnoustrojowymi objawami zaawansowanego raka płuca są postępujące wychudzenie i osłabienie.⁶

Tab. 7. Niektóre zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca.⁶

Rodzaj zaburzeń	Zespoły
endokrynologiczne	zespół Cushinga hiperkalcemia nadmierne wydzielanie wazopresyny (SIADH) zespół rakowiaka
nerwowo-mięśniowe	neuropatie obwodowe encefalopatie zwyrodnienie kory mózdzku zespół miasteniczny Lamberta i Eatona zapalenie wielomięśniowe
skórne	rogowacenie brunatne zapalenie skórno-mięśniowe toczeń rumieniowaty układowy twardzina układowa
kostne	osteoartropatia przerostowa palce pałeczkowate
naczyniowe	wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia
hematologiczne	niedokrwistość rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (DIC)

Objawy przedmiotowe⁶ - zależą od zaawansowania i lokalizacji ognisk nowotworu:

- cechy nacieku, niedodmy lub płynu w jamie opłucnej;
- cechy znacznego zaawansowania choroby: powiększenie regionalnych (nadobojczykowych) i odległych (szyjnych, pachowych) węzłów chłonnych, powiększenie wątroby, objawy ogniskowe ze strony OUN, neuropatie obwodowe lub bolesność uciskowa kości;
- palce pałeczkowate.

Stan sprawności:⁶

- istotny element wyboru metody leczenia;
- skala sprawności wg Zubroda przyjęta przez WHO (patrz tabela poniżej).

Tab. 8. Skala sprawności wg Zubroda przyjęta przez WHO.⁶

Stopień sprawności	Definicja
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub w fotelu mniej niż połowy dnia
3	ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub w fotelu więcej niż połowy dnia
4	konieczność spędzania w łóżku lub w fotelu całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

Poniżej przedstawiono objawy raka płuca zależne od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu oraz ogólne przedstawione w wytycznych PTOK.¹¹

Ryc. 8. Objawy raka płuca (PTOK 2014).¹¹

Objawy zależne od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu	Objawy ogólne
Kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących)	Ból stawów
Duszność	Ogólne osłabienie
Krwiotłucie	Ubytek masy ciała
Ból w klatce piersiowej	Podwyższenie ciepłoty ciała
Nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc	Zaburzenia czucia powierzchownego
Chrypka	Objawy zakrzepowego zapalenia żył
Zaburzenia połykania	Inne objawy zespołów paranowotworowych
Ból w barku	
Zespół żyły głównej górnej	
Zespół Hornera	

Zgodnie z Białą Księgą początkowe objawy raka płuca są niespecyficzne, co skutkuje opóźnieniem w szukaniu pomocy przez pacjenta oraz w diagnozie przez lekarza. Najczęstszymi objawami są kaszel, utrata masy ciała i duszność, następnie ból w klatce piersiowej, krwiotłucie, bóle kości, palce pałeczkowate i chrypka. Mniej popularne są osłabienie, zespół żyły głównej górnej, trudności w połykaniu, świszczący oddech i świst krtaniowy.¹⁴ ACS dodatkowo wskazuje na skrócenie oddechu oraz nawracające zapalenia płuc i oskrzeli.^{15,16}

2.6 Przebieg naturalny

Rak niepłaskonabłonkowy płuca najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuc. Zmiany poprzedzające rozwój gruczolaka to kolejno: atypowa hiperplazja pęcherzykowa (ang. *atypical alveolar hyperplasia*, AAH) i gruczolak *in situ* (ang. *adenocarcinoma in situ*, AIS). Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolaka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym).⁶

Rak wielkokomórkowy zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendokrynnego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc. Przebieg kliniczny jest podobny jak w gruczolaku.⁶

2.7 Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi 10-14%.^{6,9,10}

Zgodnie z danymi za lata 2005-2009 odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosił 13,4%.³⁰

W NDRP najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała.⁶ Rokowania zależą również od typu histologicznego - pacjenci z NDRP mają lepsze prognozy przeżycia niż chorzy z DRP.¹⁴

Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko 15-20% chorych kwalifikuje się do operacji, a całkowite wyleczenie jest możliwe jedynie u 10% chorych. Ponadto, w tej wyselekcjonowanej grupie 5 lat przeżywa jedynie ok. 40% chorych. Wyniki leczenia operacyjnego zależą od wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu – patrz Tab. 11.^{6,14}

Śmiertelność okołoperacyjna po wycięciu płata płuca wynosi < 3%, a po wycięciu całego płuca – ok. 5%. U ponad połowy chorych poddanych leczeniu operacyjnemu dochodzi do nawrotu choroby – nawroty mogą lokalizować się w obrębie klatki piersiowej i poza nią, z czego te ostatnie stanowią ok. 70% niepowodzeń.⁶

Tab. 9. Szacunkowe wyniki leczenia NDRP w Polsce.⁶

Kategoria	Udział	Odsetek 5-letnich przeżyć
operacyjny	15-20%	40%
nieoperacyjny	80-85%	3%
ogółem	100%	ok. 10%

Podsumowanie odsetków 1-rocznych, 2-letnich i 5-letnich przeżyć dla ogółu chorych z rakiem płuca przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 10. Odsetek przeżyć w raku płuca.¹⁴

Przeżycie	Biała Księga ¹⁴	ACS 2016 ⁷	Szczeklik 2015 ⁶	Rzyman 2008 ⁹
1-roczone	43%	44%	bd	bd
5-letnie	12,6%*	17%	10-14%	10-14%**

* 11,2% u mężczyzn i 13,9% u kobiet; ** 35% w przypadku leczenia chirurgicznego.

Poniżej przedstawiono podsumowanie odsetków 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania raka płuca.

Tab. 11. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania NDRP.

Stadium	Biała Księga ¹⁴	ACS 2016 ^{7***}	Szczeklik 2015 ⁶	Rzyman 2008 ⁹ (leczenie chirurgiczne)
IA	50%	49%	60-80%*	66-80%
IB	43%	45%	60-80%*	53-65%
IIA	36%	30%	40-50%*	17-45%
IIB	25%	31%	40-50%*	27-38%
IIIA	19%	14%	15-25%*	15-20%
IIIB	7%	5%	ok. 10%	5-20%
IV	2%	1%	**	4-9%

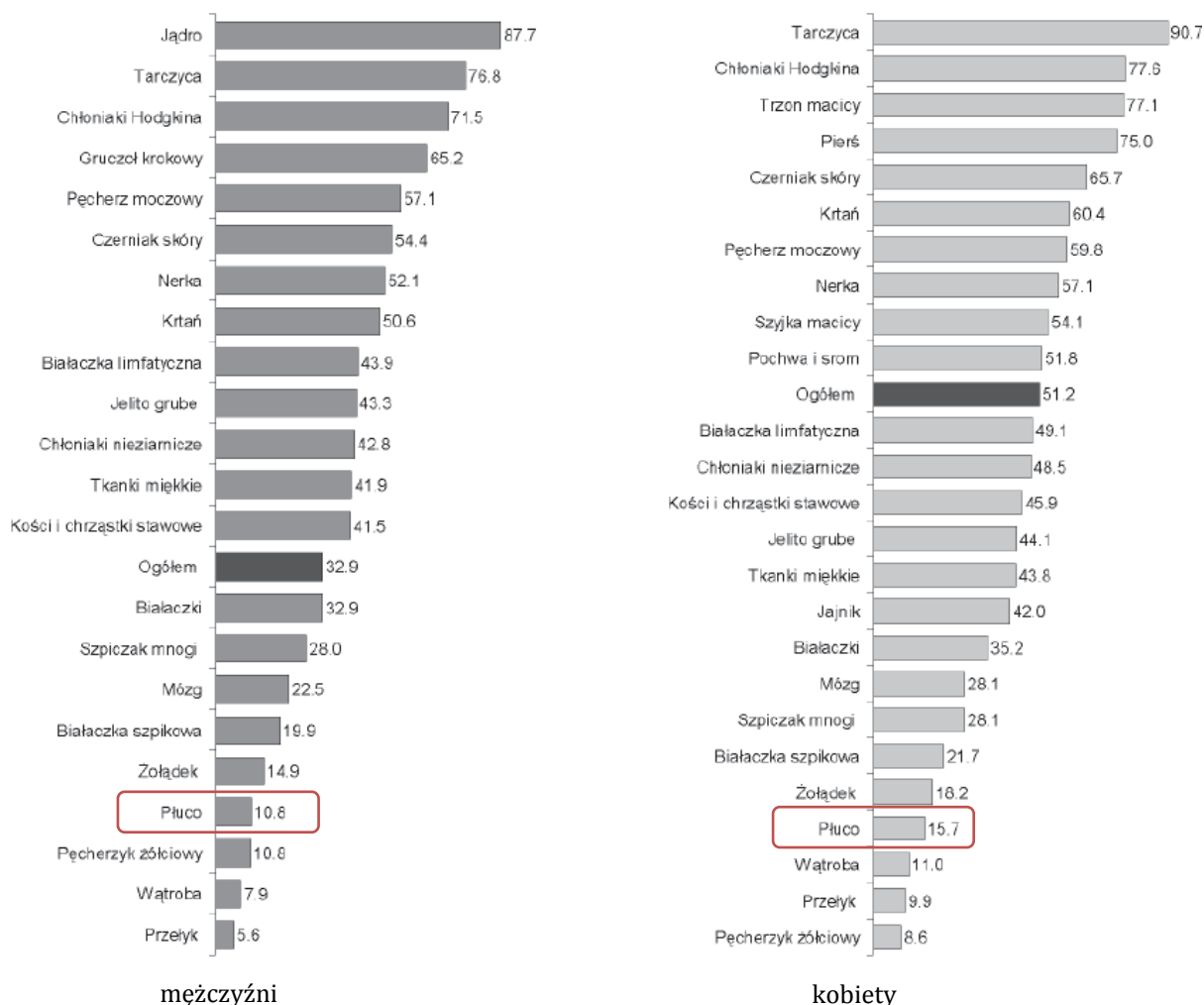
* po doszczętnej resekcji miąższu płucnego;

** mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości;

*** oszacowano na podstawie danych pacjentów zdiagnozowanych w latach 1998-2000 pochodzących z bazy *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* - są to najnowsze dane pomimo stosunkowo dawnej diagnozy; w oszacowaniach nie uwzględniono zgonów, których bezpośrednią przyczyną nie był rak płuca.

Na podstawie liczby nowych przypadków zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2000-2002 w Polsce wskaźnik 5-letnich przeżyć u osób z rakiem płuca wynosi 10,8% dla mężczyzn i 15,7% dla kobiet – patrz ryciny poniżej.³¹

Ryc. 9. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych w Polsce u mężczyzn i kobiet zdiagnozowanych w latach 2000-2002.³¹



Standaryzowane wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych dla Polski (diagnoza w latach 2000-2002) są niższe w porównaniu do średniej dla Europy oszacowanej dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002 w badaniu EURO CARE-4 w przypadku każdego analizowanego nowotworu złośliwego, w tym raka płuca.³¹

2.8 Obciążenie chorobą

Zgodnie z Białą Księgą wydaną przez Europejskie Towarzystwo Oddechowe (*European Respiratory Society, ERS*) rak płuca powoduje największą utratę DALY spośród wszystkich raków w Europie (3,2 mln DALY w 2008 r., 2,2%).^{14,32}

Całkowite koszty raka płuca w Unii Europejskiej w 2011 r. oszacowano na 106,4 mld EUR, z czego koszty bezpośrednie wyniosły 3,35 mld EUR. Liczba utraconych DALY w Unii Europejskiej w 2011 r. wynosiła 1 873 000, co odpowiada 103,0 mld EUR.²⁰

W 2011 r. w Unii Europejskiej koszt całkowity raka płuca w przeliczeniu na 1 pacjenta wyniósł 364 213 EUR, w tym koszt bezpośredni - 11 473 EUR i wartość utraconych DALY – 352 740 EUR.²⁰

Tab. 12. Obciążenie rakiem płuca w Unii Europejskiej w 2011 r. (Biała Księga, ERS).^{20,32}

Pomiar	DALY	Koszt bezpośredni	Koszt DALY	Koszt całkowity
Unia Europejska	1 873 000	3,35 mld EUR	103,0 mld EUR	106,4 mld EUR
Pacjent	bd	11 473 EUR	352 740 EUR	364 213 EUR

Zgodnie z wynikami badania prowadzonego przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) rak tchawicy, oskrzela i płuca w Polsce stanowił 3. przyczynę utraconych lat życia z powodu przedwczesnej śmierci w 1990 i 2013 roku za chorobą niedokrwienną serca i chorobą naczyń mózgowych oraz 4. przyczynę DALY za chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń mózgowych oraz bólem dolnej części pleców i szyi w 2013 r. (wzrost o ok. 14% względem 1990 roku).³³

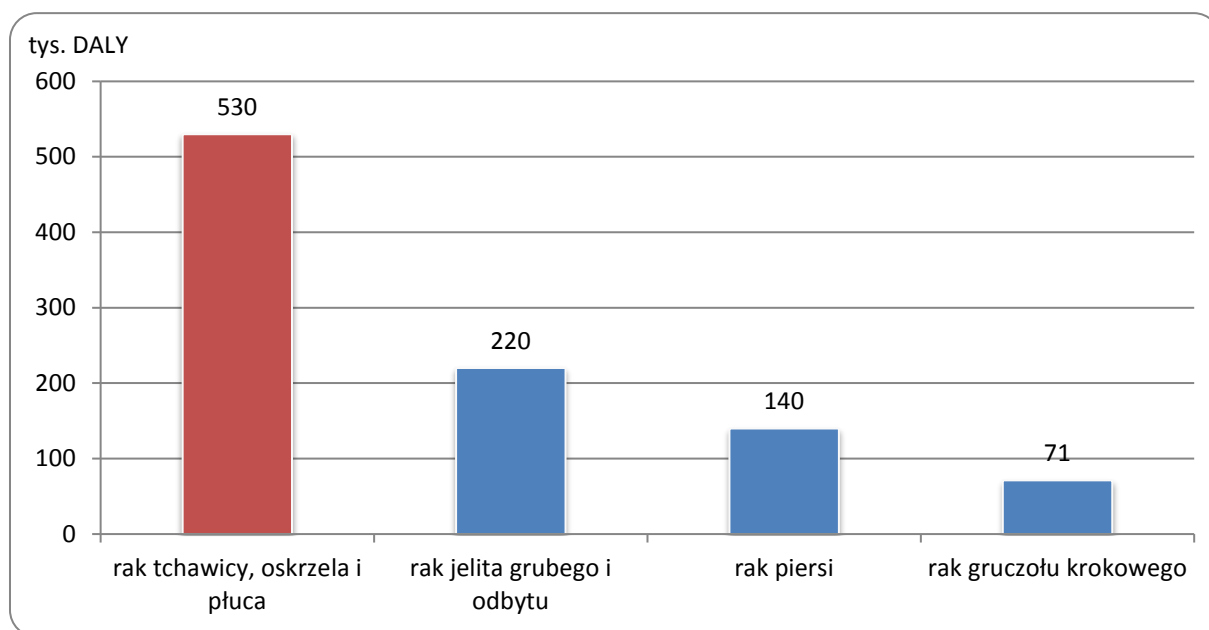
Na podstawie danych IHME rak tchawicy, oskrzela i płuca powodował największe obciążenie nowotworem złośliwym w Polsce w 2013 r. (ponad dwukrotnie większe w porównaniu do drugiego w kolejności raka jelita grubego i odbytu) – patrz tabela poniżej.³⁴

Tab. 13. Obciążenie najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi w Polsce w 2013 r.³⁴

Rak*	DALY	Zgony
tchawicy, oskrzela i płuca	529 930	24 001
jelita grubego i odbytu	219 979	11 543
piersi	139 749	5 710

* nowotwory złośliwe będące przyczyną utraty ponad 50 000 DALY.

Ryc. 10. Obciążenie najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi w Polsce w 2013 r.³⁴



W 2013 roku na świecie utracono łącznie 34 732 886 DALY (w tym 34 265 517 YLL i 467 369 YLD) oraz raportowano 1 639 645 zgonów z powodu raka tchawicy, oskrzela i płuca, natomiast w Polsce – 529 930 DALY (w tym 523 540 YLL i 6 391 YLD) oraz 24 001 zgonów. Polska w 2013 r. zajmowała 13. miejsce pod względem obciążenia rakiem tchawicy, oskrzela i płuca na tle innych krajów świata – patrz tabela poniżej.³⁴

Tab. 14. Obciążenie rakiem tchawicy, oskrzela i płuca w Polsce w 2013 r. na tle innych krajów świata.³⁴

Rak*	DALY	Zgony
Chiny	11 761 518	546 259
USA	3 401 672	176 187
Indie	1 638 930	61 735
Rosja	1 307 138	55 541
Japonia	1 114 777	79 071
Niemcy	900 923	47 331
Indonezja	793 652	31 692
Francja	738 923	36 412
Turcja	659 466	27 018
Wielka Brytania	636 798	37 830
Brazylia	635 709	29 043
Włochy	607 398	35 216

Rak*	DALY	Zgony
Polska	529 930	24 001
Tajlandia	441 229	20 559
Wietnam	438 633	20 547
Pakistan	436 934	16 844
Hiszpania	425 755	21 778
Birma	410 540	15 743
Ukraina	400 762	16 848
Kanada	395 972	21 004

* wybrano 20 krajów najbardziej obciążonych rakiem tchawicy, oskrzela i płuca pod względem DALY.

Jednym z wyznaczników poziomu obciążenia chorobą są koszty pośrednie, które można zdefiniować, jako koszty związane z utratą produktywności z powodu choroby, inwalidztwa lub przedwczesnej śmierci. Analizując koszty utraconej produktywności, należy wyróżnić dwa aspekty choroby, które mogą generować niższy produkt: nieobecność w pracy (absenteizm) oraz obniżoną aktywność w pracy (prezenteizm).

Zgodnie z danymi ZUS w 2015 r. raportowano 466 028 dni absencji chorobowej i 17 590 zaświadczeń lekarskich wydanych z powodu raka oskrzela i płuca (średnia długość zwolnienia - 26 dni).³⁵ Po uwzględnieniu PKB na poziomie 1 789 696 mln PLN³⁶, 14 802 600 osób pracujących³⁶, 250 dni pracujących w roku³⁷ i współczynnika korygującego na poziomie 0,65³⁷ oszacowano, że w Polsce jeden dzień roboczy w 2015 r. kosztował 314,35 PLN. Koszt 466 028 dni absencji chorobowej z powodu raka tchawicy, oskrzela i płuca (C33 i C34) w 2015 r. w Polsce wyniósł 146 496 289 PLN.

Rak tchawicy, oskrzela i płuca jest drugim po raku piersi nowotworem złośliwym generującym najwyższe koszty absencji chorobowej w Polsce.

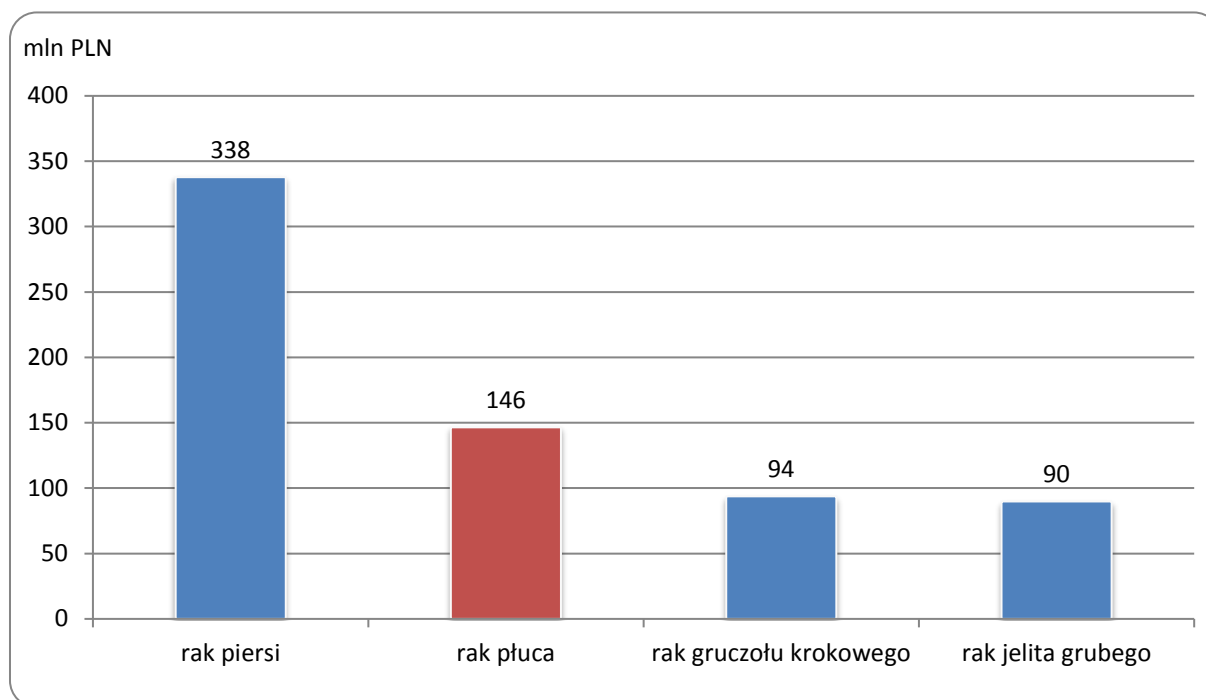
Ryc. 11. Koszty absencji chorobowej z powodu nowotworu złośliwego w Polsce w 2015 r.

Nowotwór złośliwy*	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich	Średnia długość zwolnienia	Koszt absencji chorobowej
piersi	1 074 620	44 920	24	337 807 689
tchawicy, oskrzela i płuca	466 028	17 590	26	146 496 289
gruczołu krokowego	297 883	11 912	25	93 639 768
jelita grubego	285 955	12 044	24	89 890 192
jajnika	189 980	8 275	23	59 720 371
odbytnicy	181 886	7 258	25	57 176 015

Nowotwór złośliwy*	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich	Średnia długość zwolnienia	Koszt absencji chorobowej
tarczycy	178 246	9 173	19	56 031 778
nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej	159 934	6 378	25	50 275 386
pęcherza moczowego	158 174	8 172	19	49 722 128
mózgu	155 225	5 169	30	48 795 108
trzonu macicy	149 693	6 090	25	47 056 119
żołądka	145 901	5 494	27	45 864 100
szyjki macicy	126 441	4 922	26	39 746 833

* nowotwory złośliwe z liczbą dni absencji chorobowej powyżej 100 tys.

Ryc. 12. Koszty absencji chorobowej z powodu nowotworu złośliwego w Polsce w 2015 r.



Z powodu braku danych oraz wiarygodnych metod liczenia kosztów pośrednich związanych z prezenteizmem w raku płuca nie oszacowano tego typu kosztów.

2.9 Rozpoznanie i diagnostyka

Badania pomocnicze⁶

1. Badania obrazowe:

- RTG klatki piersiowej – w projekcji PA i bocznej,
- TK klatki piersiowej,
- PET w skojarzeniu z TK,
- MR – rzadko wykorzystywane, przydatne w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz w przypadku guza szczytu płuca (guza Pancoasta).

2. Badania morfologiczne:

- badanie cytologiczne płwociny,
- badanie płynu z jamy opłucnej,
- bronchofiberoskopia,
- biopsja przez ścianę klatki piersiowej,
- biopsja endoskopowa pod kontrolą USG,
- inne metody uzyskiwania materiału:
 - mediastinoskopia – wżernikowanie śródpiersia,
 - mediastinotomia,
 - wideotorakoskopia,
 - biopsja obwodowych węzłów chłonnych (nadobojczykowych, w szczelinie mięśni pochyłych),
 - torakotomia.

3. Badania laboratoryjne:

- morfologia krwi z rozmazem,
- badanie ogólne moczu,
- podstawowe badania biochemiczne oceniające wydolność wątroby i nerek.

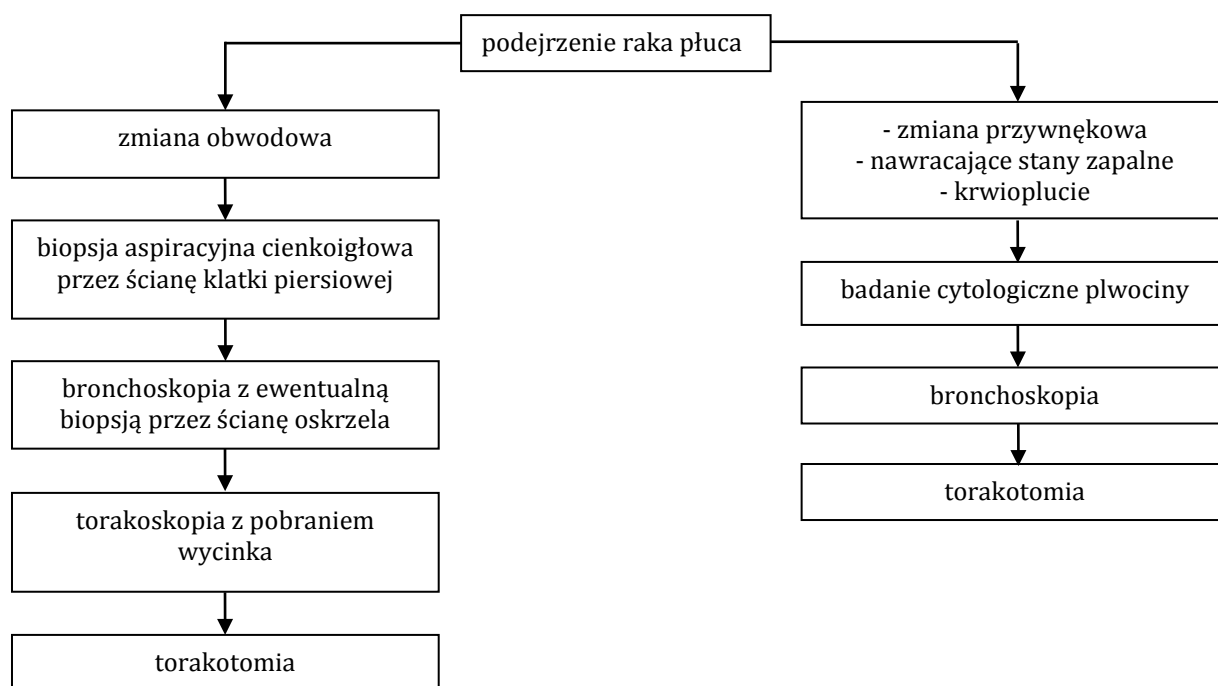
U chorych na raka płuca stwierdza się zwiększone stężenie szeregu markerów nowotworowych w surowicy, m.in.:

- antygeny rakowo-zarodkowego (CEA) – występującego we wszystkich postaciach raka,
- fragmentu CK 19 cytokeratyny (CYFRA 21.1)- typowego dla raka płaskonabłonkowego,
- swoistej enolazy neuronowej (NSE) – charakterystycznej dla raka drobnokomórkowego.

Kryteria rozpoznania⁶

Podstawą rozpoznania raka płuca jest badanie histologiczne (preferowane) lub cytologiczne materiału uzyskanego z guza. Poniżej przedstawiono kolejność wykonywania badań diagnostycznych w celu uzyskania rozpoznania morfologicznego raka płuca.

Ryc. 13. Kolejność wykonywania badań diagnostycznych w rozpoznawaniu raka płuca.⁶



Rozpoznanie różnicowe⁶

Guzy obwodowe wymagają różnicowania przede wszystkim z:

- guzami niezłośliwymi,
- gruźlicą (gruźliczak),
- pojedynczym ogniskiem przerzutowym.

W rozpoznawaniu bierze się pod uwagę typowe cechy radiologiczne raka (nierówne brzegi, cechy naciekania, rozpad), jednak rozstrzygający jest zawsze wynik badania mikroskopowego.

Powiększone węzły śródpiersiowe wymagają różnicowania z:

- nowotworami układu chłonnego (chłoniak Hodgina, chłoniak nieziarniczny),
- gruźlicą (rzadziej).

Obraz powiększonych węzłów chłonnych w przebiegu sarkoidozy jest odmienny (symetryczne zajęcie węzłów wnekowych i śródpiersiowych), co na ogół pozwala na właściwe rozpoznanie.

Stopień zaawansowania nowotworu^{6,11}

W celu ustalenia leczenia niezbędne jest ustalenie stopnia zaawansowania nowotworu.

Na podstawie przeprowadzonych badań określa się zasięg anatomiczny nowotworu zgodnie z klasyfikacją TNM – obecnie obowiązująca klasyfikacja została opublikowana przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (*International Union Against Cancer*,

UICC) i Amerykański Wspólny Komitet Raka (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) w 2010 r. (7 edycja).

Tab. 15. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC/AJCC 2010).^{6,11}

Cecha	Charakterystyka
T	Guz pierwotny (ang. <i>tumor</i>)
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a	Guz o średnicy nie większej niż 2 cm
T1b	Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 7 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: - zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej - naciekanie opłucnej trzewnej - towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki bez zajęcia całego płuca
T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej), przepona, nerw przeponowy, opłucna śródpiersiowa, osierdzie lub Guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej bez jej zajęcia lub Guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawica, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, kręgi, ostroga główna lub Guz każdej wielkości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (ang. <i>nodes</i>)
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych

Cecha	Charakterystyka
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M	Przerzuty odległe (ang. <i>metastases</i>)
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Przerzuty w odległych narządach

Poszczególne zastawienia cech T, N i M grupuje się w stopnie zaawansowania.^{6,11}

Tab. 16. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC/AJCC 2010).^{6,11}

Stopień	Charakterystyka
rak utajony	TX N0 M0
0	Tis N0 M0
IA	T1a, T1b N0 M0
IB	T2a N0 M0
IIA	T2b N0 M0
IIB	T1a, T1b N1 M0
	T2b N1 M0
IIIA	T3 N0 M0
	T1a, T1b, T2a, T2b N1, N2 M0
	T4 N0, N1 M0
IIIB	T4 N2 M0
	Każde T N3 M0
IV	Każde T Każde N M1

Dodatkowo, na podstawie badania histologicznego ustala się stopień złośliwości nowotworu (cecha G, ang. *grade*).⁶

Tab. 17. Stopnie złośliwości raka płuca.⁶

Cecha	Charakterystyka
GX	nie można ocenić stopnia złośliwości
G1	rak dobrze zróżnicowany
G2	rak średnio zróżnicowany
G3	rak nisko zróżnicowany
G4	rak niezróżnicowany

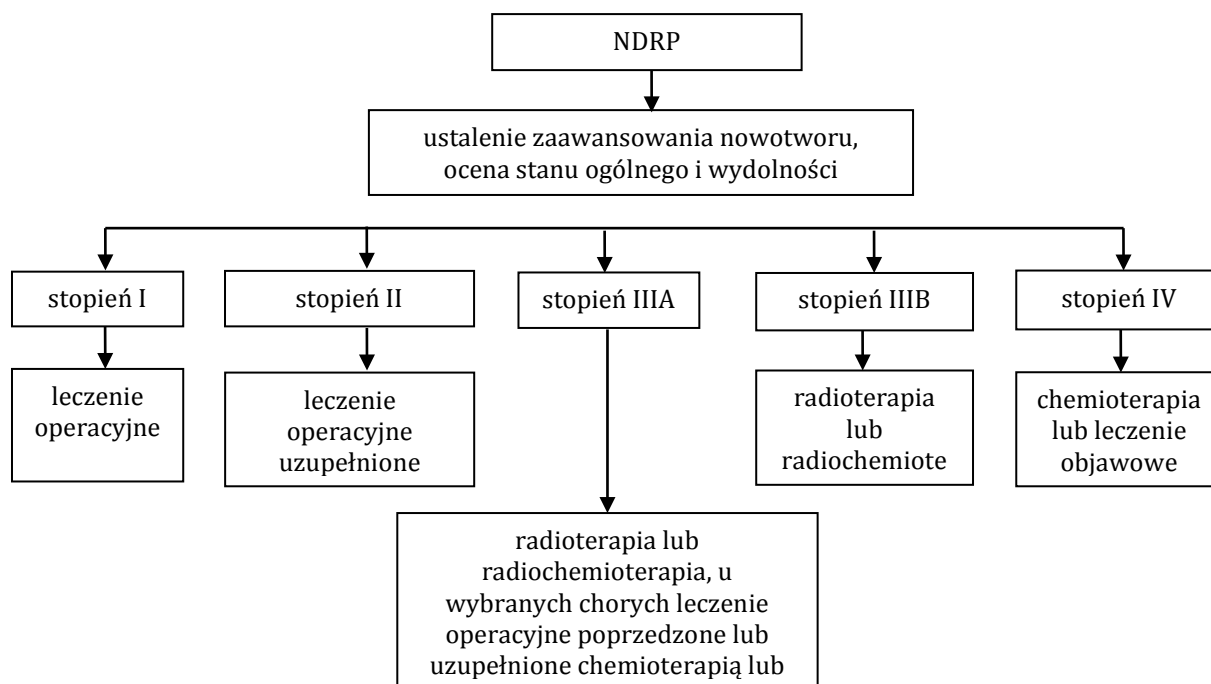
2.10 Leczenie

Poniżej przedstawiono zalecane w wytycznych (patrz rozdz. 2.11) metody leczenia NDRP. Wybór metody zależy od stopnia zaawansowania choroby, wydolności poszczególnych narządów oraz stanu ogólnego chorego.

1. Leczenie operacyjne – stopień I, II oraz wybrane przypadki w stopniu IIIA:
 - lobektomia – resekcja płata płuca i regionalnych węzłów chłonnych;
 - pneumonektomia – resekcja całego płuca i regionalnych węzłów chłonnych;
 - segmentektomia – resekcja wybranych fragmentów płuca i regionalnych węzłów chłonnych.
2. Leczenie operacyjne skojarzone z metodami zachowawczymi:
 - przedoperacyjna radioterapia – na ogół w skojarzeniu z chemioterapią jedynie u chorych z guzem zlokalizowanym w szczycie płuca (guz Pancoasta);
 - pooperacyjna radioterapia – u chorych po niedoszczętnej resekcji;
 - pooperacyjna radiochemioterapia – nie zwiększa skuteczności leczenia i jest obciążona większą toksycznością;
 - pooperacyjna chemioterapia – u chorych w stopniu II i IIIA w ciągu pierwszych 6-8 tygodni po operacji, 3-4 cykle dwulekowego schematu zawierającego cisplatynę i winorelbinę (stosuje się także schematy zawierające taksoidy, gemcytabinę i pemetreksed);
 - przedoperacyjna chemioterapia – głównie u chorych w stopniu IIIA z cechą N2.
3. Radioterapia - stopień IIIB i większość chorych w stopniu IIIA:
 - radioterapia radykalna;
 - metoda hiperfrakcjonowania (tzw. metoda CHART);
 - radioterapia sterotaktyczna;
 - radioterapia w skojarzeniu z chemioterapią.
4. Inne metody leczenia miejscowego:
 - brachyterapia;
 - fototerapia;

- elektrokoagulacja, krioterapia i laseroterapia;
 - protezy wewnątrzskrzelowe (stenty).
5. Chemioterapia:
- 3-4 cykle chemioterapii dwulekowej z udziałem cisplatyny (lek preferowany) lub karboplatyny w skojarzeniu z winorelbina, taksoidami (paklitaksel, nab-paklitaksel, docetaksel), gemcytabiną lub pemetreksedem;
 - u części chorych w dobrym stanie ogólnym można rozważyć kontynuację leczenia.
6. Leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane) – patrz rozdz. 2.11:
- przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab, cetuksymab, ramucyrumab, niwolumab, pembrolizumab, necytumumab;
 - EGFR-TKI – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib (u chorych z mutacją genu EGFR);
 - inhibitory EML4-ALK – kryzotynib, cerytynib, alektynib (u chorych z rearanżacjami genu ALK).

Ryc. 14. Metody leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania choroby.⁶



Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu przedstawiono poniżej w rozdz. 2.11.

2.11 Wytyczne kliniczne

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych poświęconych wyłącznie niepłaskonabłonkowemu NDRP pomimo odmienności sposobów postępowania, w związku z czym przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia NDRP niezależnie od typu histologicznego. Jedynie w wytycznych NCCN 2016 przedstawiono schemat postępowania w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP (patrz rozdz. 2.11.2.1).

2.11.1 Polskie wytyczne kliniczne

2.11.1.1 PTOK 2014

Poniżej przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania choroby zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 r. (aktualizacja 07.11.2014 r.).¹¹

Stopień I-IIIa:

- leczenie chirurgiczne:
 - leczeniem z wyboru jest pierwotna doszczętna resekcja mięszu płucnego;
 - u chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe - resekcja mięszu płucnego może być rozważana u niektórych chorych w tej grupie, pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii i uzyskania odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych;
 - jeżeli przeprowadzenie resekcji jest niemożliwe z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub braku zgody chorego, należy rozważyć radykalną konformalną lub stereotaktyczną radioterapię;
 - metod ablacyjnych (termoablacja, krioablacja) nie należy stosować poza badaniami klinicznymi;
- radioterapia pooperacyjna:
 - w przypadku obecności komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym oraz niewiarygodnego określenia cechy pN2;
- chemioterapia pooperacyjna:
 - 3–4 cykle 2-lekowego schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z winorelbiną u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, z pełną rekonwalescencją po operacji oraz bez istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań medycznych do chemioterapii;
- radioterapia i chemioterapia pooperacyjna:
 - w przypadku jednoczesnych wskazań do radioterapii (np. „dodatni” margines chirurgiczny) można rozważyć sekwencyjne zastosowanie uzupełniającej chemioterapii i radioterapii;
- leczenie przedoperacyjne:

- 2–3 cykle 2-lekowej chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny i jednego z leków trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel lub docetaksel) głównie u chorych z NDRP stopnia IIIA z cechą pN2;
- przedoperacyjna radiochemioterapia nie poprawia wyników i ma charakter doświadczalny, z wyjątkiem chorych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej (tzw. guz Pancoasta), u których równoczesne zastosowanie chemioterapii (2 cykle 2-lekowego schematu zawierającego cisplatynę) oraz radioterapii (dawka 50–60 Gy lub wyższa) w większości przypadków umożliwia wykonanie doszczętnej resekcji - zabieg chirurgiczny należy przeprowadzić po upływie 4-6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii.

Stopień IIIA i IIIB

Chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu IIIA, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętnej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać leczenie obowiązujące w stopniu IIIB:

- radiochemioterapia wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnym:
 - cisplatyna w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina (gemcytabina i docetaksel nie powinny być stosowane równocześnie z radioterapią);
 - u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można podać karboplatynę w skojarzeniu z wymienionymi lekami;
- radioterapia poprzedzona chemioterapią:
 - cisplatyna w skojarzeniu z etopozydem, winorelbina, docetakselem, paklitakselem lub gemcytabina;
 - u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można podać karboplatynę w skojarzeniu z wymienionymi lekami;
- radioterapia radykalna wyłączna lub w skojarzeniu z chemioterapią.

Stopień IV:

- radioterapia paliatywna: metoda z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej (zespół żyły głównej górnej, duszność obturacyjna, krwioplucie, dysfagia i ból); napromienianie należy również rozważyć u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN);
- chemioterapia paliatywna (u chorych w dobrym stanie ogólnym): cisplatyna w skojarzeniu z etopozydem, winorelbina, gemcytabina, docetakselem, paklitakselem lub pemetreksedem:
 - zastosowanie karboplatyny można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetreksed są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną);

- chemioterapia jednolekowa bez pochodnych platyny może być stosowana wyłącznie u chorych z przeciwwskazaniami do ich stosowania;
- EGFR-TKI zamiast chemioterapii paliatywnej u chorych z gruczolakorakiem oraz mutacją genu EGFR: erlotynib lub gefitynib*;
- terapia podtrzymująca: pemetreksed lub erlotynib (u chorych z mutacją genu EGFR);
- terapia II linii: docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub kryzotynib;
- leczenie objawowe.

Bewacyzumab i cetuksymab nie są rekomendowane w leczeniu NDRP.

2.11.1.2 Zalecenia ekspertów 2014

Zgodnie z uaktualnionymi zaleceniami ekspertów z 2014 r.³⁸ u chorych z NDRP rekomendowane są następujące systemowe metody leczenia:

- przedoperacyjna (indukcyjna) chemioterapia:
 - 2–3 cykle dwulekowego schematu zawierającego pochodną platyny w skojarzeniu z lekiem trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina, paklitaksel lub docetaksel);
 - metodę można rozważyć u wybranych chorych w stopniu klinicznego zaawansowania IIIA (cecha pN2), będących potencjalnymi kandydatami do doszczętnej resekcji mięszu płucnego;
 - przedoperacyjna chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią pozostaje rutynowym postępowaniem u chorych z lokalizacją raka w szczycie płuca (guz Pancoasta);
- pooperacyjna chemioterapia:
 - 3-4 cykle dwulekowego schematu zawierającego pochodną platyny, przy czym preferowane jest skojarzenie cisplatyny z winorelbina;
 - należy rozpocząć w ciągu pierwszych 7 tygodni od zabiegu operacyjnego u chorych z NDRP w stopniu II-IIIa;
- radiochemioterapia:
 - radioterapia z równoczesną chemioterapią zawierającą cisplatynę z etopozydem lub winorelbina (nie stosuje się gemcytabiny);
 - u chorych w gorszym stanie ogólnym należy zastosować chemioterapię indukcyjną (2–3 cykle schematu zawierającego pochodne platyny w skojarzeniu z winorelbina, gemcytabina lub taksoidami), po 2-3 tygodniach od zakończenia chemioterapii - radioterapię;

* afatynib nie został włączony do wytycznych ze względu na rejestrację leku we wrześniu 2013 r.

- nie ma wskazań do kojarzenia równoczesnej radiochemioterapii z chemioterapią indukcyjną lub konsolidującą oraz z lekami ukierunkowanymi molekularnie;
- chemioterapia I linii:
 - dwulekowe schematy z udziałem cisplatyny w połączeniu z lekiem III generacji: winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel lub pemetreksed;
 - pemetreksed - wyłącznie rak niepłaskonabłonkowy, wymaga suplementacji witaminą B12 i kwasem foliowym;
 - nie należy przekraczać 4 cykli chemioterapii; dodatkowe 2 cykle można rozważyć jedynie u chorych z dobrą tolerancją leczenia i postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach obrazowych;
 - u wybranych chorych w podeszłym wieku lub w 2. stopniu sprawności, którzy nie kwalifikują się do dwulekowych schematów, można rozważyć zastosowanie jednolekowej chemioterapii (np. winorelbina lub gemcytabina);
 - podtrzymujące leczenie pemetreksedem jako kontynuację paliatywnej chemioterapii I linii można rozważać jedynie u wybranych chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją choroby, w dobrym stanie ogólnym i bez przetrwałych niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii;
- chemioterapia II linii:
 - docetaksel - każdy typ NDRP;
 - pemetreksed - wyłącznie rak niepłaskonabłonkowy, wymaga suplementacji witaminą B12 i kwasem foliowym;
- chemioterapia III linii – niezalecana;
- EGFR-TKI – wyłącznie u chorych z mutacją genu EGFR:
 - metoda z wyboru w I linii leczenia (zamiast chemioterapii I linii),
 - u chorych, którzy otrzymali chemioterapię I linii, zastosowanie EGFR-TKI należy rozważyć w II linii,
 - leczenie podtrzymujące z udziałem EGFR-TKI wymaga dalszych badań;
- inhibitory EML4-ALK:
 - kryzotynib wykazuje znaczną aktywność u chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacjami genu ALK lub mutacją genu ROS1, u których doszło do niepowodzenia po wcześniejszej chemioterapii;
- inhibitory angiogenezy:
 - bewacyzumab - nieznacznie zwiększa skuteczność leczenia zaawansowanego NDRP, a równocześnie przedłuża je (leczenie podtrzymujące) i zwiększa jego toksyczność, w związku z czym nie ma wskazań do jego rutynowego stosowania;
- inne terapie ukierunkowane molekularnie i immunoterapia:

- badania kliniczne w toku.

2.11.2 Zagraniczne wytyczne kliniczne

2.11.2.1 NCCN 2016

Poniżej przedstawiono wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) na 2016 r.³⁹ dotyczące leczenia NDRP.

Kategorie dotyczące poziomu dowodów:

- kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN;
- kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;
- kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości i osiągnięcie konsensusu wśród członków NCCN (nie ma dużych rozbieżności opinii);
- kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, ale związana jest z dużymi rozbieżnościami opinii.

Większość rekomendacji przedstawionych poniżej jest kategorii 2A, chyba że zaznaczono inaczej.

NDRP stopnia I, II lub III

W I, II i III stopniu zaawansowania NDRP zalecana jest resekcja chirurgiczna wraz z uzupełniającą radioterapią/chemioterapią przed lub po zabiegu zwłaszcza w przypadku marginesów dodatnich, jak również radioterapia i radiochemioterapia (jednoczesna lub sekwencyjna) w przypadku braku możliwości usunięcia guza operacyjnie. U wybranych chorych zastosowanie mogą również znaleźć metody ablacji.

Terapia systemowa zaawansowanego lub przerzutowego NDRP

Pacjenci z potwierdzoną mutacją genu EGFR:

I linia: erlotynib (kategoria 1), afatynib (kategoria 1) lub gefitynib (kategoria 1).

II linia: ozymertynib (pacjenci z mutacją T790M w genie EGFR) lub kontynuacja leczenia erlotynibem, afatynibem lub gefitynibem (w przypadku przerzutów do mózgu lub pojedynczych ognisk – dodatkowo terapia miejscowa). Afatynib w skojarzeniu z cetuksymabem może być rozważony u chorych z progresją w czasie terapii EGFR-TKI.

Progresja: patrz I linia leczenia niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP.

Pacjenci z rearanżacjami genu ALK:

I linia: kryzotynib (kategoria 1).

II linia: kontynuacja leczenia kryzotynibem lub zmiana terapii na cerytynib lub alektynib (w przypadku przerzutów do mózgu lub pojedynczych ognisk – dodatkowo terapia miejscowa).

Progresja: patrz I linia leczenia niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP.

Pacjenci z wielkokomórkowym, gruczołowym lub bez określonego podtypu NDRP

I linia: chemioterapia dwulekowa (kategoria 1) lub bewacyzumab + chemioterapia u pacjentów z PS 0-1; chemioterapia u pacjentów z PS 2; BSC u pacjentów z PS 3-4.

- cisplatyna/pemetreksed oferuje większą skuteczność i mniejszą toksyczność w porównaniu do cisplatyna/gemcytabina;
- schematy dwulekowe są preferowane, jednolekowe można stosować u wybranych chorych, natomiast trzylekowe zwiększają częstość odpowiedzi na leczenie, ale nie wydłużają przeżycia;
- cisplatyna lub karboplatyna są skuteczne w skojarzeniu z docetakselem (kat. 1), etopozydem (kat. 1), gemcytabiną (kat. 1), paklitakselem (kat. 1), pemetreksedem (kat. 1), winorelbina (kat. 1) i nab-paklitakselem (tylko karboplatyna, kat. 1); ponadto można stosować trójlekowe połączenie bewacyzumabu z karboplatyną i paklitakselem (kat. 1), karboplatyną i pemetreksedem lub cisplatyną i pemetreksedem, jak również dwulekową terapię z udziałem gemcytabiny i docetakselu (kat. 1) lub gemcytabiny i winorelbiny (kat. 1);
- ocena odpowiedzi na leczenie po 1-2 cyklach, następnie po 2-4 cyklach.

Terapia podtrzymująca:

- kontynuacja terapii co najmniej 1 lekiem I linii:
 - bewacyzumab (kategoria 1);
 - pemetreksed (kategoria 1);
 - bewacyzumab+pemetreksed;
 - gemcytabina (kategoria 2B);
- zmiana terapii (kategoria 2B):
 - pemetreksed lub erlotynib;
- ścisła obserwacja.

II linia – PS 0-2:

- niwolumab (kategoria 1) lub pembrolizumab (u pacjentów z ekspresją PD-L1) preferowane;
- docetaksel (lepszy w porównaniu do winorelbiny lub ifosfamid);
- pemetreksed (ma podobną skuteczność do docetakselu, ale mniejszą toksyczność);
- erlotynib (lepszy niż BSC; tylko u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem występowania mutacji genu EGFR);

- gemcytabina;
- ramucyrumab + docetaksel (wydłuża przeżycie w porównaniu do docetakselu).

II linia – PS 3-4:

- erlotynib, afatynib, gefitynib u pacjentów z mutacją genu EGFR lub kryzotynib u pacjentów z rearanżacjami genu ALK lub BSC.

III linia:

- PS 0-2: erlotynib, niwolumab, pembrolizumab, docetaksel (kategoria 2B), pemetreksed (kategoria 2B), gemcytabina (kategoria 2B) lub ramucyrumab+docetaksel (kategoria 2B), jeśli nie podawano wcześniej;
- PS 3-4: erlotynib lub BSC.

Dalsza progresja: BSC lub udział w badaniu klinicznym.

Pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP

I linia: chemioterapia u pacjentów z PS 0-2; BSC u pacjentów z PS 3-4:

- cisplatyna/gemcytabina oferuje większą skuteczność i mniejszą toksyczność w porównaniu do cisplatyna/pemetreksed;
- schematy dwulekowe są preferowane, jednolekowe można stosować u wybranych chorych, natomiast trzylekowe zwiększają częstość odpowiedzi na leczenie, ale nie wydłużają przeżycia;
- cisplatyna lub karboplatyna są skuteczne w skojarzeniu z docetakselem(kat. 1), etopozydem(kat. 1), gemcytabiną(kat. 1), paklitakselem(kat. 1), winorelbina (kat. 1) i nab-paklitakselem (tylko karboplatyna, kat. 1); ponadto można stosować trójlekowe połączenie cisplatyny, gemcytabiny i necytumumabu (kat. 3), jak również dwulekową terapię z udziałem gemcytabiny i docetakselu (kat. 1) lub gemcytabiny i winorelbiny(kat. 1);
- ocena odpowiedzi na leczenie po 1-2 cyklach, następnie po 2-4 cyklach.

Terapia podtrzymująca:

- kontynuacja terapii co najmniej 1 lekiem I linii (kategoria 2B):
 - gemcytabina;
- zmiana terapii (kategoria 2B):
 - docetaksel;
- ścisła obserwacja.

Kolejna terapia – po wystąpieniu progresji choroby w trakcie lub po terapii I linii:

- niwolumab (kategoria 1) lub pembrolizumab (u pacjentów z ekspresją PD-L1, kategoria 1) preferowane;
- docetaksel (lepszy w porównaniu do winorelbiny lub ifosfamid);

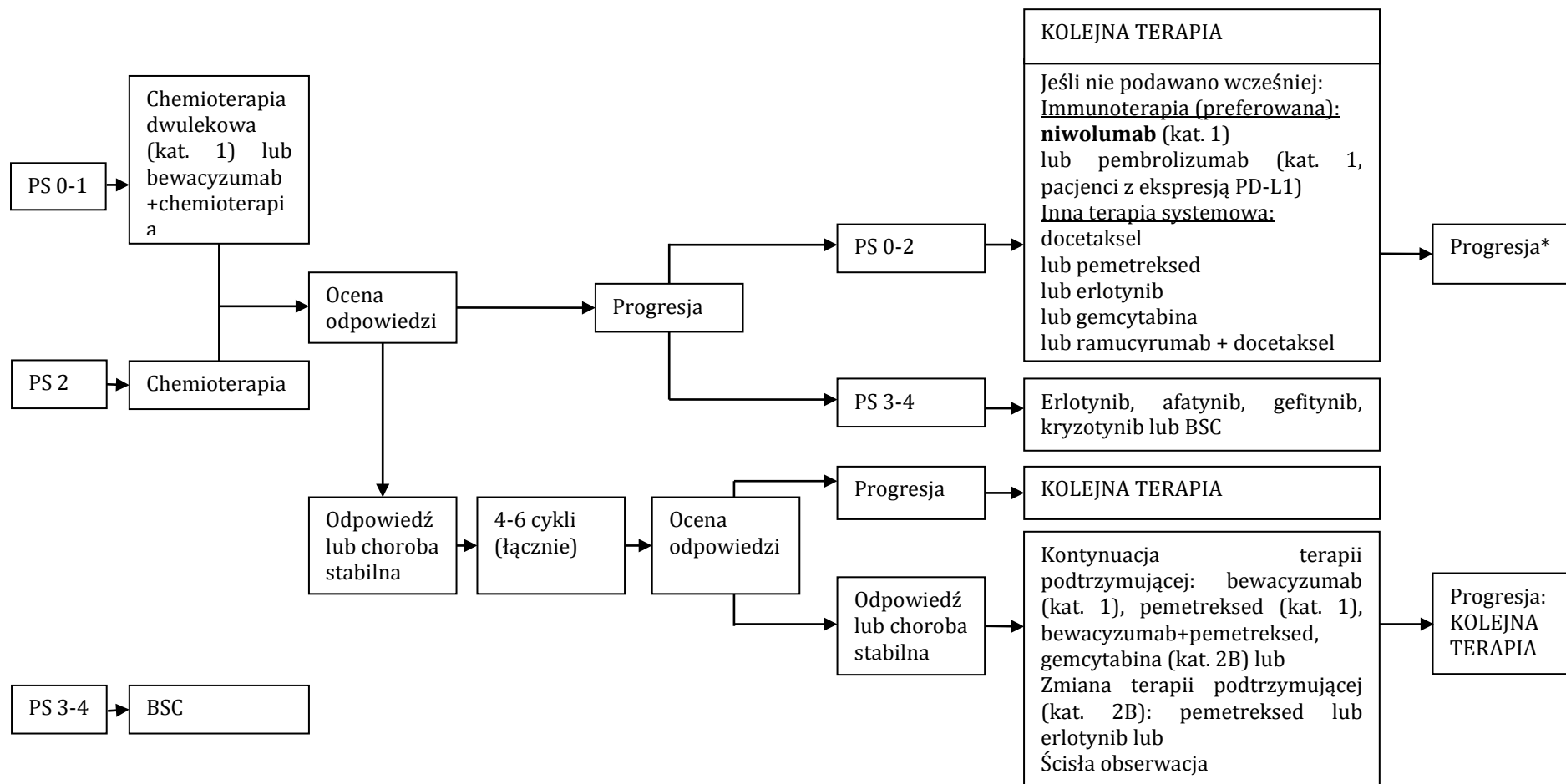
- gemcytabina;
- ramucyrumab + docetaksel (wydłuża przeżycie w porównaniu do docetakselu).

III linia:

- PS 0-2: niwolumab, pembrolizumab, docetaksel (kategoria 2B), gemcytabina (kategoria 2B) lub ramucyrumab+docetaksel (kategoria 2B), jeśli nie podawano wcześniej;
- PS 3-4: BSC.

Dalsza progresja: BSC lub udział w badaniu klinicznym.

Ryc. 15. Leczenie niepłaskonabłonkowego NDRP zgodnie z wytycznymi NCCN 2016.



* PS 0-2: erlotynib, niwolumab, pembrolizumab, docetaksel (kat. 2B), pemetreksed (kat. 2B), gemcytabina (kat. 2B) lub ramucyrumab + docetaksel (kat. 2B), jeśli nie stosowano wcześniej; PS 3-4: erlotynib lub BSC. W przypadku dalszej progresji – BSC lub badania kliniczne.
BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*); PS – stopień sprawności (ang. *performance status*).

2.11.2.2 NICE 2016

Poniżej opracowano schemat leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w zależności od stopnia zaawansowania zgodnie z wytycznymi wydanymi przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) w latach 2005-2016, z czego główna publikacja pochodzi z 2011 r. (decyzja o aktualizacji - marzec 2016).⁴⁰

Miejscowo zaawansowany NDRP:

- zabieg chirurgiczny z zamiarem wyleczenia oraz dodatkowo u chorych z dobrym stopniem sprawności (0 lub 1 wg WHO) z NDRP w stadium T1-3 N1-2 M0 lub T2-3 N0 M0 i guzami powyżej 4 cm średnicy - chemioterapia adjuwantowa skojarzona z udziałem cisplatyny (chemioterapia neoadjuwantowa nie powinna być stosowana poza badaniami klinicznymi);
- radioterapia z zamiarem wyleczenia w przypadku chorych z NDRP stopnia I, II lub III oraz dobrym stopniem sprawności;
- chemioradioterapia w przypadku chorych z NDRP stopnia II lub III, dla których zabieg chirurgiczny jest nieodpowiedni;
- ablacja mikrofalowa i przezskórna o częstotliwości radiowej;^{41,42}
- terapia fotodynamiczna w przypadku miejscowego nieoperacyjnego raka wewnątrzskrzelowego.⁴³

Zaawansowany lub przerzutowy NDRP stopnia III lub IV z dobrym stopniem sprawności (0-1 wg WHO lub 80-100 wg skali Karnofskiego):

- chemioterapia skojarzona leku III generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel lub winorelbina) z pochodną platyny (karboplatyna lub cisplatyna);
 - w przypadku braku tolerancji pochodnych platyny należy zastosować lek III generacji w monoterapii.⁴⁰

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP - I linia terapii:

- afatynib, jeśli:
 - potwierdzono mutację genu EGFR,
 - nie stosowano uprzednio EGFR-TKI,
 - lek zostanie dostarczony po obniżonej cenie uzgodnionej w ramach *patient access scheme*;⁴⁴
- erlotynib, jeśli:
 - potwierdzono mutację genu EGFR,
 - lek zostanie dostarczony po obniżonej cenie uzgodnionej w ramach *patient access scheme*;⁴⁵
- gefitynib, jeśli:
 - potwierdzono mutację genu EGFR,
 - lek zostanie dostarczony po obniżonej cenie uzgodnionej w ramach *patient access scheme*;⁴⁶

- pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną, jeśli:
 - badanie histologiczne wskazuje na typ gruczolowy lub wielkokomórkowy NDRP;⁴⁷
- NICE nie może zalecić bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią z udziałem pochodnych platyny w I linii leczenia z nieoperowalnym zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym NDRP (z wyjątkiem raka z przewagą typu płaskonabłonkowego) z powodu braku wniosku złożonego przez podmiot odpowiedzialny leku;⁴⁸
- NICE nie może zalecić nab-paklitakselu w skojarzeniu z karboplatiną w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym NDRP, gdy zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia są nieodpowiednie, z powodu braku wniosku złożonego przez podmiot odpowiedzialny leku.⁴⁹

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP – terapia podtrzymująca:

- pemetreksed w przypadku braku natychmiastowej progresji po chemioterapii z udziałem pochodnych platyny w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem z wyjątkiem raka typu płaskonabłonkowego;⁵⁰
- pemetreksed nie jest rekomendowany jako terapia podtrzymująca w przypadku braku natychmiastowej progresji po leczeniu pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną w I linii;⁵¹
- erlotynib nie jest rekomendowany jako terapia podtrzymująca u chorych ze stabilną chorobą po I linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny.⁵²

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP – II linia terapii:

- nintedanib + docetaksel (gruczolakorak), pod warunkiem obniżenia ceny do uzgodnionej w ramach *patient access scheme*;⁵³
- erlotynib, pod warunkiem obniżenia ceny do uzgodnionej w ramach *patient access scheme*:
 - u chorych, którzy stosowali chemioterapię w wyniku opóźnionego rozpoznania obecności mutacji genu EGFR;
 - u chorych, u których status mutacji genu EGFR jest nieznan, tylko w przypadku braku możliwości potwierdzenia obecności mutacji genu EGFR (nieodpowiednia próbka, DNA niskiej jakości), u których lekarz stwierdza wysokie prawdopodobieństwo występowania mutacji genu EGFR oraz którzy odpowiadają na 2 pierwsze cykle leczenia erlotynibem;⁵⁴
- docetaksel w monoterapii;
- cerytynib u dorosłych chorych z rearanżacjami genu ALK leczonych uprzednio kryzotynibem, pod warunkiem obniżenia ceny do uzgodnionej w ramach *patient access scheme*.⁵⁵

W II linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP nie są zalecane:

- erlotynib - u chorych, u których mutacja genu EGFR nie występuje;⁵⁴

- gefitynib - również u chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR;⁵⁴
- pemetreksed;⁵⁶
- kryzotynib nie jest rekomendowany zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, tj. u leczonych wcześniej dorosłych pacjentów z NDRP oraz rearanżacjami genu ALK;⁵⁷

Zgodnie z wytycznymi NICE najbardziej odpowiednią chemioterapią II linii jest docetaksel w monoterapii.

W wytycznych nie uwzględniono niwolumabu, ponieważ lek ten jest obecnie w trakcie oceny NICE [ID811 – płaskonabłonkowy NDRP, ID900 - niepłaskonabłonkowy NDRP].^{58,59}

Ramucyrumab w leczeniu przerzutowego NDRP po chemioterapii z udziałem pochodnych platyny [ID838] nie jest rekomendowany przez NICE, natomiast necytumumab u nieleczonych chorych z przerzutowym NDRP o typie płaskonabłonkowym [ID835], ozymertynib w leczeniu przerzutowego NDRP z mutacją T790M w genie EGFR [ID874] oraz pembrolizumab w leczeniu chorych z NDRP z ekspresją PD-L1 po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny [ID840] są w trakcie oceny NICE – spodziewana data wydania finalnych rekomendacji to odpowiednio koniec 2016 roku i początek 2017 r.^{60,61,62,63}

Ponadto, wśród zaproponowanych tematów do oceny przez NICE znajduje się afatynib w leczeniu przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP po chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, alektynib u wcześniej leczonych chorych z NDRP i rearanżacjami genu ALK oraz bewacyzumab u chorych z NDRP i mutacją genu EGFR.⁶⁴

2.11.2.3 NCI 2016

Poniżej przedstawiono wytyczne *National Cancer Institute* (NCI) z 2016 r. (wersja dla lekarza i wersja dla pacjenta) dotyczące leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania choroby.⁶⁵

Utajony NDRP:

- zależy od stopnia zaawansowania choroby, zazwyczaj jest to wczesny etap leczony za pomocą resekcji chirurgicznej.

NDRP stopnia 0 (rak *in situ*):

- resekcja chirurgiczna,
- terapia wewnątrzoskrzelowa, w tym terapia fotodynamiczna, elektrokoagulacja, krioterapia, terapia laserowa Nd-YAG.

NDRP stopnia I:

- resekcja chirurgiczna,
- radioterapia,
- chemioterapia lub radioterapia po resekcji chirurgicznej,
- resekcja chirurgiczna, następnie chemoprewencja w ramach badania klinicznego,

- terapia wewnątrzskrzelowa, w tym terapia fotodynamiczna, u wysoce wyselekcjonowanych pacjentów z rakiem w stopniu T1, N0, M0 w ramach badania klinicznego.

NDRP stopnia II:

- resekcja chirurgiczna,
- chemioterapia, następnie resekcja chirurgiczna,
- resekcja chirurgiczna, następnie chemioterapia,
- radioterapia (u pacjentów, którzy nie mogą lub nie wyrażają zgody na resekcję chirurgiczną),
- radioterapia po resekcji chirurgicznej w ramach badania klinicznego.

NDRP stopnia IIIA:

- resekcja chirurgiczna,
- chemioterapia lub chemioradioterapia, następnie resekcja chirurgiczna,
- resekcja chirurgiczna, następnie chemioterapia lub chemioradioterapia lub radioterapia,
- różne kombinacje chemioterapii, radioterapii i resekcji chirurgicznej w ramach badań klinicznych.
- w przypadku braku możliwości zastosowania resekcji chirurgicznej:
 - radioterapia,
 - chemioradioterapia.
 - chemioradioterapia jednoczesna,
 - radioterapia zewnętrzna (u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni za pomocą terapii skojarzonej, jako terapia paliatywna w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia),
 - radioterapia wewnętrzna lub chirurgia laserowa, jako terapia paliatywna w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia,
 - różne kombinacje chemioterapii, radioterapii i resekcji chirurgicznej w ramach badań klinicznych.

Guz Pancoasta:

- radioterapia,
- radioterapia, następnie resekcja chirurgiczna,
- chemioradioterapia jednoczesna, następnie resekcja chirurgiczna,
- resekcja chirurgiczna,
- różne kombinacje chemioterapii, radioterapii i resekcji chirurgicznej w ramach badań klinicznych.

NDRP stopnia IIIA z guzem w ścianie klatki piersiowej:

- resekcja chirurgiczna,
- resekcja chirurgiczna i radioterapia,

- radioterapia,
- chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią i/lub resekcją chirurgiczną,
- różne kombinacje chemioterapii, radioterapii i resekcji chirurgicznej w ramach badań klinicznych.

NDRP stopnia IIIB:

- chemioradioterapia jednoczesna lub sekwencyjna,
- chemioterapia, następnie resekcja chirurgiczna (u wybranych pacjentów),
- radioterapia u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni za pomocą chemioterapii,
- radioterapia, jako terapia paliatywna w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia,
- nowy schemat radioterapii lub nowe połączenia opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych.

NDRP stopnia IV:

- chemioterapia skojarzona I linii:
 - cisplatyna lub karboplatyna w skojarzeniu z paklitakselem, gemcytabiną, docetakselem, winorelbina, iryrotekanem, nab-paklitakselem lub pemetreksedem (przy wyborze należy uwzględnić typ histologiczny, wiek, choroby towarzyszące i stan sprawności);
- chemioterapia skojarzona z bewacyzumabem lub cetuksymabem;
- EGFR-TKI u pacjentów z mutacją genu EGFR (I linia),
- inhibitory EML4-ALK u pacjentów z translokacjami EML-ALK,
- **niwolumab** u wybranych pacjentów leczonych uprzednio za pomocą chemioterapii z udziałem pochodnych platyny,
- terapia podtrzymująca po 4 cyklach chemioterapii skojarzonej I linii u chorych z chorobą stabilną i odpowiedzią na leczenie;
- wewnątrzskrzelowa terapia laserowa i/lub brachyterapia,
- radioterapia wiązkami zewnętrznymi (EBRT), jako terapia paliatywna w celu złagodzenia bólu i innych objawów oraz poprawy jakości życia,
- nowe leki i nowe połączenia opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych.

Nawrotowy NDRP:

- radioterapia paliatywna,
- immunoterapia, chemioterapia, EGFR-TKI lub inhibitory EML4-ALK u chorych stosujących uprzednio chemioterapię z udziałem pochodnych platyny:
 - niwolumab u chorych z przerzutowym NDRP,
 - pembrolizumab u chorych z przerzutowym NDRP i ekspresją PD-L1,
 - docetaksel,
 - docetaksel+ramucyrumab,
 - pemetreksed,

- erlotynib po niepowodzeniu chemioterapii z udziałem pochodnych platyny oraz chemioterapii z udziałem docetakselu,
- gefitynib,
- kryzotynib u chorych z translokacjami EML4-ALK;
- afatynib w II linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem o typie płaskonabłonkowym;
- EGFR-TKI u pacjentów z lub bez mutacji genu EGFR,
- inhibitory EML4-ALK u pacjentów z translokacjami EML4-ALK,
- resekcja chirurgiczna pojedynczych przerzutów do mózgu dla ściśle wybranych pacjentów,
- terapia laserowa lub radioterapia śródmiąższowa w przypadku ognisk wewnątrzskrzelowych,
- chirurgia z promieniowaniem stereotaktycznym (dla ściśle wybranych pacjentów).

Do leków zatwierdzonych w Stanach Zjednoczonych w leczeniu NDRP należą:

- chemioterapia: metotreksat, nab-paklitaksel, pemetreksed, cisplatyna, karboplatyna, docetaksel, gemcytabina, chlormetyna, winorelbina, paklitaksel;
- przeciwciała monoklonalne: bewacyzumab, ramucyrumab, niwolumab, pembrolizumab, necytumumab;
- EGFR-TKI: afatynib, erlotynib, gefitynib, ozymertynib,
- inhibitory EML4-ALK: kryzotynib, cerytynib, alektynib,
- inhibitory mTOR: ewerolimus.

2.11.2.4 ESMO 2013-2014

Poniżej przedstawiono wytyczne *European Society of Medical Oncology* dotyczące leczenia NDRP opublikowane w latach 2013-2014.^{66,67}

Cyfry rzymskie (I-V) podane w nawiasach dotyczą poziomu dowodów, a litery (A-D) stopni zalecenia używanych przez autorów. W poniższej tabeli przedstawiono poziomy dowodów (I-V) i stopnie zaleceń (A-D) zgodnie z ESMO.

Tab. 18. Poziomy dowodów (I-V) i stopnie zaleceń (A-D) wg ESMO.

I	Dowody uzyskane z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania z randomizacją, dobrze zaprojektowanego (niskie ryzyko błędów) lub z metaanalizy dobrze zaprojektowanych nieheterogenicznych badań z randomizacją.
II	Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów (niska jakość), lub metaanalizy takich badań, lub badań heterogenicznych.
III	Prospektywne badania kohortowe.
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. <i>case-control studies</i>).
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.
A	Silne dowody skuteczności i istotnej korzyści klinicznej, silnie zalecane.
B	Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale przy ograniczonej korzyści klinicznej, ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty itp.), leczenie opcjonalne.
D	Umiarkowane dowody przemawiające przeciwko skuteczności lub za występowaniem działań niepożądanych, ogólnie niezalecane.
E	Silne dowody przemawiające przeciwko skuteczności lub za występowaniem działań niepożądanych, nigdy niezalecane.

W przypadku NDRP stopnia I-II zalecane jest zastosowanie resekcji z uzupełniającą radioterapią i/lub chemioterapią po zabiegu w wybranych przypadkach. Preferowana jest dwulekowa chemioterapia adjuwantowa z udziałem cisplatyny [I, A], natomiast stosowanie terapii celowanych nie jest rekomendowane [I, A]. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia resekcji należy rozważyć stereotaktyczną radioterapię ablacyjną (NDRP stopnia I) lub radioterapię radykalną.

Chemioterapia po resekcji powinna być stosowana u wszystkich chorych z lokalnie zaawansowanym NDRP stopnia III [I, A]. U chorych z brakiem możliwości resekcji guza jednoczesna chemioradioterapia jest zalecana, a u chorych w gorszym stanie – sekwencyjne podawanie chemioterapii i radioterapii. Szczególnie rekomendowane są 2-4 cykle schematu z udziałem cisplatyny (np. cisplatyna/etopozyd lub ciplatyna/winorelbina) z jednoczesną radioterapią [II, A]. W przypadku leczenia sekwencyjnego zalecane są 2-4 cykle dwulekowego schematu z udziałem pochodnych platyny. Chemioterapia indukcyjna z udziałem karboplatyny przed jednoczesną chemioradioterapią, terapia konsolidacyjna z udziałem docetakselu lub EGFR-TKI po jednoczesnej chemioradioterapii nie są rekomendowane.

Przerzutowy NDRP

I linia leczenia:

- chemioterapia dwulekowa z udziałem pochodnych platyny [I, A];
- cisplatyna powinna być lekiem z wyboru w przypadku skojarzenia z lekiem III generacji (gemcytabina i taksany) u chorych z NDRP innym niż płaskonabłonkowy [I, B];
- pemetreksed jest preferowany w porównaniu do gemcytabiny i docetakselu u chorych z NDRP innym niż płaskonabłonkowy [II, A];
- pemetreksed powinien być stosowany wyłącznie u chorych z NDRP innym niż płaskonabłonkowy niezależnie od linii terapii [I, A];
- bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem paklitaksel/karboplatyna może być stosowany u chorych z NDRP innym niż płaskonabłonkowy, stanem sprawności 0-1, po wykluczeniu przeciwwskazań [I, A].
- bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią z udziałem pochodnych platyny może być stosowany u chorych z NDRP innym niż płaskonabłonkowy [I, A];
- chemioterapia skojarzona bez udziału pochodnych platyny może być stosowana wyłącznie w przypadku przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny [I, A];
- chemioterapia powinna być stosowana wyłącznie u pacjentów z dobrym stanem sprawności, zalecane są 4 cykle chemioterapii, którą można wydłużyć do maksymalnie 6 cykli [II, B];
- u pacjentów ze stanem sprawności 2 chemioterapia jednolekowa z udziałem gemcytabiny, winorelbiny lub taksanów [I, B] lub chemioterapia skojarzona z udziałem karboplatyny [II, A] są rekomendowane;
- u pacjentów ze stopniem sprawności 3-4 i brakiem mutacji genu EGFR należy zastosować BSC [II, B];
- u pacjentów w wieku 70-89 lat i stopniem sprawności 0-2 oraz odpowiednią funkcją organów chemioterapia z udziałem karboplatyny, natomiast w przypadku pozostałych chorych chemioterapia jednolekowa [I, B];
- EGFR-TKI (erlotynib, gefitynib, afatynib) u pacjentów z mutacją genu EGFR [I, A], również ze stanem sprawności 3-4 [II, A];
- EGFR-TKI nie są rekomendowane w I linii terapii u chorych z mutacją genu EGFR typu dzikiego ze względu na mniejszą skuteczność w porównaniu do chemioterapii [I, A];
- kryzotynib u pacjentów z rearanżacjami genu ALK [I, A].

Terapia podtrzymująca:

- wyłącznie u pacjentów ze stopniem sprawności 0-1;
- zmiana terapii na pemetreksed po 4 cyklach chemioterapii z udziałem pochodnych platyny u pacjentów z NDRP innym niż płaskonabłonkowy oraz stanem sprawności 0-1 [I, B];
- zmiana terapii na erlotynib niezależnie od typu histologicznego NDRP [I, B];

- kontynuacja terapii pemetreksedem po 4 cyklach cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem u pacjentów z NDRP innym niż płaskonabłonkowy.

II linia leczenia:

- chemioterapia II linii u pacjentów ze stanem sprawności 0-2: pemetreksed (u chorych z NDRP innym niż płaskonabłonkowy) lub docetaksel [I, B];
- erlotynib u pacjentów z nieznanym statusem mutacji EGFR lub mutacją genu EGFR typu dzikiego oraz stopniem sprawności 0-2 [II, B];
- EGFR-TKI u pacjentów z mutacją genu EGFR, jeśli nie stosowano wcześniej [I, A];
- kryzotynib u pacjentów z rearanżacjami genu ALK, jeśli nie stosowano wcześniej [I, A];
- leczenie II linii można kontynuować dopóki choroba jest stabilna i toksyczność akceptowalna [II, B].

Kolejne linie leczenia:

- erlotynib u pacjentów z nieznanym statusem mutacji genu EGFR lub mutacją genu EGFR typu dzikiego oraz stanem sprawności 0-3, jeśli nie stosowano wcześniej EGFR-TKI [II, B];
- EGFR-TKI u pacjentów z mutacją genu EGFR oraz kryzotynib u pacjentów z rearanżacjami genu ALK, jeśli nie stosowano wcześniej.

2.11.2.5 ASCO 2011-2015

Poniżej przedstawiono wytyczne *American Society of Clinical Oncology* opublikowane w latach 2011-2015.

Lokalnie zaawansowany NDRP:⁶⁸

- w przypadku terapii z zamiarem wyleczenia zalecana jest jednoczesna chemioradioterapia, ponieważ poprawia kontrolę i wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu do chemioterapii podawanej sekwencyjnie po radioterapii lub radioterapii;
- chemioterapia indukcyjna przed radiochemioterapią oraz chemioterapia konsolidacyjna po radiochemioterapii są niezalecane do rutynowego stosowania;
- w przypadku radiochemioterapii jednoczesnej najczęściej stosowana jest radioterapia w dawce 60 Gy podawana we frakcjach po 2 Gy dziennie przez 6 tygodni oraz schematy cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/paklitaksel;
- dla pacjentów, którzy nie tolerują radiochemioterapii jednoczesnej zalecana jest radiochemioterapia sekwencyjna po radioterapii radykalnej;
- radioterapia może być stosowana u chorych, którzy nie tolerują leczenia skojarzonego;

- radioterapia po operacji jednocześnie lub sekwencyjnie z chemioterapią powinna być stosowana u chorych z niedoszczętną resekcją, w przypadku chorych z całkowitą resekcją może być podawana po chemioterapii adjuwantowej.

Stopień IV⁶⁹

I linia leczenia

- u pacjentów ze stopniem sprawności 0-1 (lub odpowiednim stopniem sprawności 2) bez mutacji genu EGFR lub ALK chemioterapia dwulekowa z udziałem pochodnych platyny łącznie z jednoczesną wczesną opieką paliatywną i łagodzeniem objawów jest preferowana; leki dobierane są w zależności od typu histologicznego NDRP – płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy;
- bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem karboplatyna/paklitaksel jest rekomendowany u chorych bez przeciwwskazań do tego typu terapii;
- u pacjentów ze stopniem sprawności 2 rekomendowane są schematy chemioterapii dwulekowe lub jednolekowe oraz opieka paliatywna;
- u pacjentów z mutacją EGFR: afatynib, erlotynib lub gefitynib;
- u pacjentów z rearanżacjami genu ALK: kryzotynib;
- u pacjentów z rearanżacjami genu ROS1: kryzotynib;
- u pacjentów z wielkokomórkowym NDRP: pochodna platyny w skojarzeniu z etopozydem lub terapia jak dla niepłaskonabłonkowego NDRP;
- chemioterapia I linii powinna być stosowana do wystąpienia progresji lub po 4 cyklach w przypadku choroby stabilnej (brak zmian);
- u pacjentów z chorobą stabilną lub odpowiedzią po 4 cyklach leczenia pemetreksedem kontynuacja pemetreksedem powinna być zastosowana; w przypadku braku pemetreksedu w I linii leczenia można zastosować chemioterapię alternatywną lub przerwę od chemioterapii do wystąpienia progresji choroby.

II linia leczenia:

- u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP: docetaksel, erlotynib, gefitynib lub pemetreksed są akceptowalne;
- u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP: docetaksel, erlotynib, gefitynib są akceptowalne;
- u pacjentów z mutacją EGFR nieodpowiadających na terapię EGFR-TKI I linii: chemioterapia dwulekowa;
- u pacjentów z mutacją EGFR, u których wystąpiła progresja po początkowej odpowiedzi: zmiana na chemioterapię lub inny EGFR-TKI;
- u pacjentów z rearanżacjami genu ALK i progresją po I linii leczenia kryzotynibem: chemioterapia lub cerytynib.

III linia leczenia:

- erlotynib u chorych ze stanem sprawności 0-3, którzy nie otrzymywali wcześniej erlotynibu lub gefitynibu;
- brak wystarczających dowodów, aby zalecić rutynową terapię III linii z udziałem leków cytotoksycznych.

2.11.2.6 CCO 2005-2016

Poniżej przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania opracowane przez *Cancer Care Ontario* w latach 2005-2016.

Resekcyjny NDRP stopnia II-III A:⁷⁰

- pooperacyjna radioterapia jest niezalecana u pacjentów w stopniu II po doszczętnej resekcji guza, natomiast w przypadku pacjentów w stopniu III A decyzja zależy od indywidualnych uwarunkowań.

Resekcyjny NDRP stopnia III A z cechą N2:⁷¹

- przedoperacyjna chemioterapia i pooperacyjna radioterapia powinny być stosowane u pacjentów z resekcyjnym NDRP stopnia III A z cechą N2.

Chemioterapia adjuwantowa po całkowitej resekcji:⁷²

- pooperacyjna chemioterapia adjuwantowa jest niezalecana u chorych z NDRP w stopniu IA i IB po całkowitej resekcji, natomiast zalecana u chorych z NDRP w stopniu II i III A (chemioterapia z udziałem cisplatyny),
- obecnie nie ma dowodów wskazujących na korzyści ze stosowania immunoterapii oraz terapii celowanej z udziałem EGFR-TKI (erlotynib i gefitynib) w ramach terapii adjuwantowej.

Nieresekcyjny NDRP bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, wczesny stopień zaawansowania:⁷³

- SBRT z zamiarem wyleczenia stanowi opcję terapeutyczną, która powinna być rozważona u chorych z nieresekcyjnym NDRP bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych we wczesnym stopniu zaawansowania.

Nieresekcyjny NDRP stopnia III:⁷⁴

- u pacjentów z dobrym stopniem sprawności (ECOG 0-1) i minimalną utratą masy ciała (< 5% w ciągu ostatnich 3 miesięcy) zalecana jest chemioradioterapia jednoczesna z udziałem cisplatyny w skojarzeniu z etopozydem, winorelbiną lub winblastyną oraz radioterapii w dawce 60 Gy w 30 frakcjach podawanych przez 6 tygodni;
- u pacjentów objawowych ze słabym stopniem sprawności (ECOG > 1) i znaczną utratą masy ciała (> 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy) zalecana jest radioterapia w celu złagodzenia objawów oraz chemioterapia paliatywna (patrz poniżej);

- u pacjentów z granicznym stopniem sprawności lub umiarkowaną utratą masy ciała (5-10%) zalecana jest chemioradioterapia jednoczesna lub sekwencyjna;
- radioterapia hiperfrakcjonowana nie jest zalecana poza badaniami klinicznymi.

Zaawansowany NDRP - chemioterapia systemowa I linii:⁷⁵

- chemioterapia dwulekowa z udziałem cisplatyny (preferowana) lub karboplatyny oraz leku nowej generacji (np. docetaksel, gemcytabina);
- chemioterapia trzylekowa lub z udziałem większej liczby leków cytotoksycznych nie jest zalecana ze względu na zwiększoną toksyczność bez poprawy przeżycia;
- bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem karboplatyna+paklitaksel może być stosowany u pacjentów z dobrym stopniem sprawności (ECOG 0-1), bez przerzutów do mózgu, z NDRP innym niż płaskonabłonkowy, bez krwiotoczenia, z brakiem skazy krwotocznej i koagulopatii w historii;
- EGFR-TKI nie powinny być stosowane w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową poza badaniami klinicznymi;
- chemioterapia jednolekowa z udziałem leku nowej generacji może być stosowana u wybranych pacjentów, przy czym nie wykazano większej skuteczności gemcytabiny w porównaniu do BSC;
- chemioterapię należy stosować przez 4-6 cykli; paklitakselu w skojarzeniu z pochodną platyny nie należy stosować cotygodniowo;
- u pacjentów w wieku ≥ 70 lat należy zastosować chemioterapię jednolekową z udziałem leku nowej generacji lub chemioterapię dwulekową u chorych w dobrym stanie ogólnym; u pacjentów w wieku ≥ 80 lat decyzja o podaniu chemioterapii powinna być bardziej ostrożna z powodu braku danych.

EGFR-TKI:⁷⁶

- EGFR-TKI nie są rekomendowane u pacjentów bez potwierdzonej mutacji genu EGFR w I linii leczenia – preferowana jest chemioterapia;
- gefitynib, erlotynib lub afatynib rekomendowane są u pacjentów z potwierdzoną mutacją genu EGFR w I linii leczenia – opcja preferowana w porównaniu do chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;
- EGFR-TKI mogą być stosowane w II i III linii leczenia, przy czym nie wykazano skuteczności afatynibu u chorych z progresją stosujących wcześniej chemioterapię lub erlotynib/gefitynib;
- gefitynib lub erlotynib mogą być stosowane jako terapia podtrzymująca u chorych bez progresji choroby po 4 cyklach chemioterapii z udziałem pochodnych platyny.

Terapia podtrzymująca:⁷⁷

- pemetreksed u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP (pemetreksed u chorych z płaskonabłonkowym NDRP nie jest zalecany);
- EGFR-TKI, bez rekomendacji odnośnie wyboru pomiędzy erlotynibem i gefitynibem;

- brakuje dowodów wskazujących na zasadność stosowania docetakselu lub gemcytabiny jako chemioterapii podtrzymujących;
- u pacjentów, u których zastosowano przerwę po terapii I linii, leczenie II linii należy rozpocząć w przypadku wystąpienia progresji.

Terapia fotodynamiczna:⁷⁸

- może być rozważana u pacjentów we wczesnym stadium zaawansowania NDRP, z guzem nieoperacyjnym, ale dostępnym poprzez bronchoskopię, zwłaszcza w przypadku zmian ≤ 1 cm, przyczyniając się do zmniejszenia niedrożności dróg oddechowych i krwiopłucia.

Brachyterapia:⁷⁹

- może być rozważana u wcześniej nieleczonych, objawowych pacjentów z wewnątrzskrzelowym NDRP, przy czym EBRT jest bardziej skuteczna niż HDREB oraz nie ma dowodów na wyższość EBRT w skojarzeniu z HDREB nad EBRT; u pacjentów z całkowitą niewydolnością płuc z powodu niedrożności wewnątrzskrzelowej zabieg chirurgiczny może być konieczny przed zastosowaniem EBRT lub EBRT w skojarzeniu z HDREB. U objawowych pacjentów leczonych uprzednio EBRT można zastosować HDREB.

Radioterapia:⁸⁰

- wykazano, że metody CHART i HART wydłużają przeżycie w porównaniu do standardowej radioterapii, natomiast metoda hiperfrakcjonowania, hipofrakcjonowania oraz *split-course* nie powinna być stosowana.

2.11.2.7 CCO/ASCO 2007

Poniżej przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące chemioterapii i radioterapii adjuwantowej u chorych z NDRP stopnia I-IIIa opracowane przez *Cancer Care Ontario* i *American Society of Clinical Oncology* w 2007 roku.⁸¹

Resekcyjny NDRP stopnia I-IIIa – chemioterapia adjuwantowa:

- IA – chemioterapia adjuwantowa jest niezalecana;
- IB – chemioterapia adjuwantowa z udziałem cisplatyny jest niezalecana do rutynowego stosowania;
- IIA-IIIa - chemioterapia adjuwantowa z udziałem cisplatyny jest zalecana;
- zastosowanie chemioterapii adjuwantowej z udziałem czynników alkilujących jest niezalecane, ponieważ tego typu terapia jest szkodliwa dla przeżycia.

Resekcyjny NDRP stopnia I-IIIa – radioterapia adjuwantowa:

- stopnie IA-IIB - radioterapia adjuwantowa jest niezalecana;
- stopień IIIa - radioterapia adjuwantowa jest niezalecana do rutynowego stosowania z powodu braku dowodów wysokiej jakości.

2.11.3 Podsumowanie wytycznych klinicznych

W niemal wszystkich wytycznych klinicznych przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia NDRP ogółem, tj. bez wskazania konkretnego typu histologicznego. Jedynie w wytycznych NCCN 2016 przedstawiono zalecenia dotyczące specyficznego leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP.

Zgodnie z wytycznymi po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP rekomendowane są:

- niwolumab,
- pembrolizumab (u chorych z ekspresją PD-L1),
- docetaksel;
- pemetreksed;
- gemcytabina (tylko NCCN 2016),
- ramucyrumab + docetaksel,
- nintedanib+docetaksel (u chorych z gruczolakorakiem),
- erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib (u chorych z mutacją genu EGFR lub wysokim prawdopodobieństwem jej występowania),
- kryzotynib, cerytnib, alektynib (u chorych z rearanżacjami genu ALK).

Niwolumab w II linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP jest obecnie rekomendowany przez NCCN oraz NCI. Brak uwzględnienia leku w pozostałych wytycznych wynika z niedawnej rejestracji niwolumabu w analizowanym wskazaniu (4 kwietnia 2016 r. – Europa, 9 października 2015 r. – Stany Zjednoczone) – brak dostępności leku w czasie opracowywania wytycznych.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących II linii leczenia NDRP.

Tab. 19. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących II linii leczenia NDRP.

Wytyczne	PTOK	Ekspert i	NCCN	NICE	NCI	ESMO	ASCO	CCO
niwolumab	-	-	tak	w toku	tak	-	-	-
pembrolizumab #	-	-	tak	w toku	tak	-	-	-
docetaksel	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	-
pemetreksed	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak	-
gemcytabina	-	-	tak	-	-	-	-	-
ramucyrumab+ docetaksel	-	-	tak	w toku	tak	-	-	-
nintedanib + docetaksel	-	-	-	tak*	-	-	-	-
erlotynib**	tak	tak	tak	tak#	tak	tak	tak	tak

Wytyczne	PTOK	Eksperti	NCCN	NICE	NCI	ESMO	ASCO	CCO
gefitynib**	-	tak	tak	nie	tak	tak	tak	tak
afatynib**	-	tak	tak	-	tak	tak	-	nie
ozymertynib**	-	-	tak	w toku	tak	-	-	-
kryzotynib***	tak	tak	tak	nie	tak	tak	-	-
cerytynib***	-	-	tak	tak	tak	-	tak	-
alektynib***	-	-	tak	w toku	tak	-	-	-

* u chorych z gruczolakorakiem; ** u chorych z mutacją genu EGFR; *** u chorych z rearanżacjami genu ALK; # u chorych z mutacją genu EGFR lub z nieznanym statusem mutacji genu EGFR, ale wysokim prawdopodobieństwem jej występowania, którzy odpowiadają na pierwsze 2 cykle leczenia; ## u chorych z ekspresją PD-L1.

Pomimo dość szerokiej gamy opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu raka płuca, ograniczenia refundacyjne znacznie utrudniają dostęp polskich chorych do leczenia, co w połączeniu ze specyfiką schorzenia daje niewielkie szanse na przeżycie – niższe w porównaniu do większości krajów Europy (patrz rozdz. 2.7).

2.12 Rekomendacje refundacyjne

25 lutego 2016 r. *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) wydał pozytywną opinię dla niwolumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych – decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu leku do obrotu w analizowanym wskazaniu została wydana 4 kwietnia 2016 r.^{82,83}

Niwolumab w leczeniu przerzutowego niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z progresją w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii z udziałem platyny został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 9 października 2015 r.⁸⁴

Poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania niwolumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

- Rekomendacja AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Polska)

Nie odnaleziono rekomendacji AOTMiT dla niwolumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o typie niepłaskonabłonkowym.⁸⁵

Zgodnie z opinią AOTMiT z 12 lipca 2016 r. niwolumab nie jest rekomendowany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP o typie płaskonabłonkowym.⁸⁶

Ponadto, 8 stycznia 2016 r. niwolumab uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych – refundacja w ramach programu lekowego B.59. od 1 lipca 2016 r.⁸⁷

- Rekomendacja NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Anglia)

Niwolumab u wcześniej leczonych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP obecnie jest w trakcie oceny NICE [ID900] – spodziewana data wydania rekomendacji to wrzesień 2016 r.⁵⁹

- Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium, Szkocja)

Niwolumab w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP obecnie jest w trakcie oceny SMC - spodziewana data wydania rekomendacji to ostatni kwartał 2016 r.⁸⁸

- Rekomendacja AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group, Walia)

Niwolumab w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych został wyłączony z oceny przez AWMSG ze względu na aktualnie prowadzoną ocenę leku przez NICE.⁸⁹

- Rekomendacja HAS (Haute Autorité de Santé, Francja)

Nie odnaleziono rekomendacji.⁹⁰

- Rekomendacja CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanada)

CADTH *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) *Expert Review Committee* (pERC) rekomenduje finansowanie niwolumabu (Opdivo) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z dobrym stopniem sprawności, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii, pod warunkiem obniżenia współczynnika efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu, przy czym leczenie powinno być kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Rekomendację wydano na podstawie satysfakcjonujących wyników klinicznych, tj. istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia przeżycia całkowitego i większego odsetka odpowiedzi obiektywnych, znacznej poprawy profilu bezpieczeństwa oraz co najmniej stabilnej jakości życia pacjentów w grupie niwolumabu w porównaniu do docetakselu.⁹¹

- Rekomendacja PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia)

Nie odnaleziono rekomendacji.⁹²

- Rekomendacja IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy)

Nie odnaleziono rekomendacji.⁹³

Jedna odnaleziona rekomendacja dotycząca stosowania niwolumabu w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP (CADTH) wynika z niedawnej rejestracji leku – niwolumab w analizowanym wskazaniu został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską oraz FDA odpowiednio 4 kwietnia 2016 roku oraz 9 października 2015 roku.^{83,84}

3 Interwencja

Niwolumab (Opdivo®) jest zarejestrowany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych, w monoterapii lub terapii skojarzonej z ipilimumabem zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych oraz w monoterapii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.⁵ Ponadto, 17 maja 2016 r. niwolumab uzyskał rejestrację FDA w leczeniu chłoniaka Hodgina.⁹⁴

Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z zaawansowanym NDRP, jak również w wielu innych wskazaniach.

Immunoonkologia stanowi obecnie obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. W powszechnej opinii uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach (np. w czerniaku i raku nerki), w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii.

Dotychczasowe leczenie systemowe w zaawansowanych nowotworach było oparte na chemioterapii oraz leczeniu ukierunkowanym molekularnie. Klasyczna chemioterapia polega głównie na blokowaniu podziałów komórkowych, w tym mechanizmie identyfikacji i eliminacji komórek nowotworowych. Leki ukierunkowane molekularnie działają natomiast na specyficzne punkty uchwytu (receptory, zmutowane białka sygnałowe, itd.) w patologicznie aktywnych szlakach proliferacyjnych, hamując w ten sposób selektywnie dzielące się klony komórek nowotworowych. W obu przypadkach dochodzi jednak, często bardzo szybko, do rozwoju oporności na leczenie i progresji nowotworu. Wynika to z faktu, że komórki nowotworowe są bardzo niestabilne genetycznie i bardzo szybko może dochodzić do kolejnych mutacji znoszących działanie leków cytostatycznych, zmieniających powinowactwo specyficznych punktów uchwytu dla leków ukierunkowanych molekularnie (oporność *in-pathway*) lub aktywujących alternatywne szlaki proliferacyjne (oporność *cross-pathway*).

Podstawową zaletą immunoonkologii, jako nowego standardu leczenia, jest aktywacja układu odpornościowego, którego działanie nie jest znoszone wystąpieniem mutacji. Układ immunologiczny w sposób „inteligentny” (mechanizmy samouczące) rozpoznaje komórki nowotworowe pomimo dryfu genotypowego i fenotypowego. Stwarza to nadzieję na długotrwały efekt terapeutyczny, coraz częściej opisuje się nawet przypadki całkowitych wyleczeń. Początki immunoterapii w onkologii sięgają XIX wieku. W 1893 roku amerykański chirurg William Coley opisał przypadki regresji nowotworowych po doguzowych podaniach *S. pyogenes* powodujących burzliwą odpowiedź immunologiczną. Przez wiele lat rozwój immunoterapii był jednak ograniczony z uwagi na brak wiedzy i możliwości selektywnego aktywowania układu odpornościowego tak, aby jego działanie było precyzyjnie ukierunkowane na chorobę nowotworową.

Przełomowe znaczenie miało dopiero opracowanie leków działających na specyficzne punkty uchwytu regulujące aktywność układu immunologicznego (ang. *immune checkpoints*). Pierwszy takim lekiem był ipilimumab, hamujący białko CTLA-4, które stanowi negatywny regulator aktywności limfocytów T, który poprzez inhibicję mechanizmów hamujących prowadzi do aktywacji odpowiedzi immunologicznej. Terapia ipilimumabem u części chorych daje spektakularne efekty, u około 20 – 25% chorych z przerzutowym czerniakiem obserwuje się wieloletnie, czasem nawet już 10-letnie przeżycia, co w takim odsetku nie było nigdy wcześniej opisywane u chorych z rozsiałą postacią tego nowotworu. W niektórych przypadkach opisuje się całkowite remisje mogące dokumentować w dłuższej obserwacji nawet pełną eradykację nowotworu i jego wyleczenie.

Wraz z nadejściem ery leków działających na punkt kontrolny PD-1 (również regulujący aktywność układu immunologicznego) pojawiły się oczekiwania na takie same długotrwałe efekty terapii, ale u większej grupy chorych. Wyniki kolejnych badań klinicznych III fazy przedstawiają kilkukrotnie wyższe niż obserwowane dotychczas odsetki odpowiedzi na leczenie i około dwukrotnie wyższe odsetki rocznych przeżyć, co wydaje się potwierdzać te oczekiwania.

Niwolumab otrzymał nagrodę Prix Galien Polska 2015 w kategorii Innowacyjny Produkt Leczniczy stosowany w lecznictwie zamkniętym.

Firma Bristol-Myers Squibb została uhonorowana za innowacyjne odkrycie i opracowanie niwolumabu, inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego PD-1, w leczeniu zaawansowanego czerniaka oraz zaawansowanego raka płuc. Kapituła Konkursu składa się z wybitnych specjalistów, pod przewodnictwem prof. dr hab. n. med. Cezarego Szczylika. Nagrodę Prix Galien otrzymują tylko najbardziej innowacyjne leki, które zmieniły świat medycyny i poprawiają komfort życia pacjentów.

Niwolumab otrzymał również nagrodę Prix Galien USA 2015 jako Najlepszy Produkt Biotechnologiczny.

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące niwolumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Opdivo®.⁴

Tab. 20. Zestawienie danych dotyczących interwencji.

Nazwa międzynarodowa	nivolumab
Nazwa handlowa	Opdivo®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (L01XC17)
Postać	10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Skład ilościowy i jakościowy	1 fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu 1 fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu
Data dopuszczenia do obrotu	19 czerwca 2015 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/15/1014/001-002
Podmiot odpowiedzialny	Bristol Myers Squibb Pharma EEIG Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Wielka Brytania

3.2 Mechanizm działania

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Niwolumab jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.

Czerniak

Niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.

3.4 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecana dawka niwolumabu wynosi 3 mg/kg mc. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta.

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia. Wytyczne dotyczące trwałego zaprzestania lub czasowego wstrzymania podawania opisano w tabeli poniżej (Uwaga: Stopnie toksyczności są zgodne z *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (NCI CTCAE v4)).

Tab. 21. Zalecane modyfikacje leczenia niwolumabem.

Działania niepożądane	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie niwolumabu do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić niwolumab
Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie niwolumabu do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 3.	Wstrzymać stosowanie niwolumabu do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.	Trwale odstawić niwolumab
Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie niwolumabu do czasu, kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.

Działania niepożądane	Ciężkość	Modyfikacja leczenia
Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie aktywności AspAT, ALAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić niwolumab
	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać stosowanie niwolumabu do czasu, kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 4.	Trwale odstawić niwolumab
	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność przysadki stopnia 2. lub 3., niewydolność kory nadnerczy stopnia 2., cukrzyca stopnia 3.	Wstrzymać podawanie niwolumabu do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować stosowanie niwolumabu wraz z hormonalną terapią zastępczą, do czasu, kiedy nie występują objawy.
Wysypka pochodzenia immunologicznego	Niedoczynność tarczycy stopnia 4. Nadczynność tarczycy stopnia 4. Niedoczynność przysadki stopnia 4. Niewydolność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4. Cukrzyca stopnia 4.	Trwale odstawić niwolumab
	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać podawanie niwolumabu do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
Inne działania niepożądane	Wysypka stopnia 4.	Trwale odstawić niwolumab
	Stopień 3. (pierwsze wystąpienie) Stopień 4. lub nawracające stopnia 3., stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia, braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidu do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku	Wstrzymać podawanie niwolumabu Trwale odstawić niwolumab

Stopnie toksyczności są zgodne z *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (NCI-CTCAE v4).

Pacjenci leczeni niwolumabem muszą otrzymać "Kartę ostrzeżeń dla pacjenta" i zostać poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem niwolumabu.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności niwolumabu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Dane uzyskane od pacjentów powyżej 75 roku życia z niedrobnokomórkowym rakiem płuca są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji.

Zaburzenie czynności nerek

Wyniki badań farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek. Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski na temat tej grupy pacjentów.

Zaburzenie czynności wątroby

Wyniki badań PK populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane pochodzące od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami wątroby są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski na temat tych grup pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania niwolumabu u pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ do $3 \times$ górna granica normy [GGN] i dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi (bilirubina całkowita $> 3 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z wynikiem ≥ 2 w skali ECOG (skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*) byli wyłączeni z badań klinicznych dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca.

Sposób podawania

Niwolumab jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 60 minut. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 μm .

Nie można podawać niwolumabu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Całkowitą wymaganą dawkę niwolumabu można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć nawet do stężenia 1 mg/ml roztworem

chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

3.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.6 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania w badaniach klinicznych. W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

3.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów [CA209066, CA209037, CA209067 (z grupy monoterapii), CA209017, CA209057, CA209063 i CA209025] wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (34%), wysypka (19%), świąd (14%), biegunka (13%), nudności (13%) i zmniejszenie łaknienia (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (n=1728). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najłżejszych.

Tab. 22. Działania niepożądane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	zakażenia górnych dróg oddechowych
Niezbyt często	zapalenie płuc ^a , zapalenie oskrzeli
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	
Rzadko	histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)
Zakażenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	eozynofilia

Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym ^b , nadwrażliwość
Niezbyt często	reakcja anafilaktyczna ^b
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hiperglikemia ^b
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, kwasica ketonowa
Rzadko	cukrzyca
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	odwodnienie, kwasica metaboliczna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zapalenie wątroby ^b , hiperbilirubinemia
Rzadko	zastój żółci
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy
Niezbyt często	polineuropatia
Rzadko	zespół Guillain-Barré, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego)
Zaburzenia oka	
Często	niewyraźne widzenie, zespół suchego oka
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	częstoskurcz
Rzadko	arytmia (w tym arytmia komorowa) ^c , migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	
Często	nadciśnienie
Niezbyt często	zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	zapalenie płuc ^{a,b} , duszność, kaszel
Niezbyt często	wysięk opłucnowy
Rzadko	nacieki w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, nudności

Często	zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach
Niezbyt często	zapalenie trzustki
Rzadko	zapalenie żołądka, wrzód dwunastnicy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka ^d , świąd
Często	bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie
Niezbyt często	rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty, pokrzywka
Rzadko	toksyczna nekroliza naskórka ^{a,e}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^f , ból stawów
Niezbyt często	polimialgia reumatyczna, zapalenie stawów
Rzadko	miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek ^{a,b}
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia
Często	gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy)
Niezbyt często	ból, ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne^g	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny, limfocytopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hiperkalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, neutropenia, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała

^a Notowano przypadki śmiertelne w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

^b Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

^c Częstość występowania działań niepożądanych w klasie narządowej zaburzenia serca niezależnie od przyczynowości była większa w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie otrzymującej chemioterapię u chorych na czerniaka przerzutowego leczonych wcześniej inhibitorem CTLA4/BRAF. Częstość występowania na 100 osobolat ekspozycji wyniosła 9,3 w porównaniu z 0; poważne zdarzenia sercowe wystąpiły u 4,9% pacjentów w grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z 0 w grupie otrzymującej lek wybrany przez badacza. Częstość występowania sercowych zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie otrzymującej dakarbazynę w populacji chorych na czerniaka przerzutowego uprzednio nieleczonych. Wszystkie zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z niwolumabem, z wyjątkiem arytmii (migotanie przedsionków, tachykardia i arytmia komorowa).

^d Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry i wysypkę polekową.

^e Zgłoszone z badań nieujętych w analizie zbiorczej danych. Częstość określono biorąc pod uwagę pełny program.

^f Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

^g Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych” poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii ze względu na zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego (odpowiednio, 16% i 0,7%), zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego (9% i 0,9%) i endokrynopatie pochodzenia immunologicznego (2,5% i 0,1%). Spośród pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu) były konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone niż u pacjentów otrzymujących niwolumab w monoterapii w celu doraźnego leczenia zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego (odpowiednio, 47% i 14%) i zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (46% i 16%).

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 3,2% (56/1728). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 0,7% (12/1728) i 1,7% (29/1728) pacjentów. Przypadki stopnia 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 0,8% (14/1728) i <0,1% (1/1728) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 3,6 miesiąca (zakres: 0,4-19,6). Zaburzenia ustąpiły u 47 pacjentów (84%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,3 tygodnia (zakres: 0,6–53,1+); + oznacza obserwację cenzorowaną.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 13,6% (235/1728). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 9,0% (156/1728) i 3,0% (52/1728) pacjentów. Przypadki stopnia 3. wystąpiły u 1,6% (27/1728) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 4. ani 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 1,8 miesiąca (zakres: 0,0–20,9). Zaburzenia ustąpiły u 207 pacjentów (89%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,1 tygodnia (zakres: 0,1–88,3+); + oznacza obserwację cenzorowaną.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 7,0% (121/1728). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 3,9% (68/1728) i 1,3% (22/1728) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 1,4% (25/1728) i 0,3% (6/1728) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: 0,0–18,7). Zaburzenia ustąpiły u 95 pacjentów (79%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,1 tygodnia (zakres: 0,1–82,6+).

Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek wynosiła 3,2% (55/1728). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 1,9% (32/1728) i 0,8% (14/1728) pacjentów. Zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły odpowiednio u 0,5% (8/1728) i <0,1% (1/1728) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków zapalenia nerek lub zaburzeń czynności nerek stopnia 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: 0,0–18,2). Zaburzenia ustąpiły u 33 pacjentów (62%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 11,1 tygodnia (zakres: 0,1–77,1+).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania chorób tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy lub nadczynności tarczycy, wynosiła 8,6% (149/1728). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i stwierdzono je odpowiednio u 3,6% (62/1728) i 4,9% (85/1728) pacjentów. Choroby tarczycy stopnia 3. wystąpiły odpowiednio u 0,1% (2/1728) pacjentów. Stwierdzono niedoczynność przysadki (1 przypadek stopnia 1., 1 przypadek stopnia 2. i 3 przypadki stopnia 3.), niewydolność kory nadnerczy (1 przypadek stopnia 1., 5 przypadków stopnia 2. i 4 przypadki stopnia 3.), cukrzycę (1 przypadek stopnia 2.) i cukrzycową kwasicę ketonową (2 przypadki stopnia 3.). W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 4. ani 5. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 0,4–14,0). Zaburzenia ustąpiły u 74 pacjentów (45%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 66,6 tygodnia (0,4–96,1+).

Wysypka pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania wysypki wynosiła 28,0% (484/1728). Większość przypadków miała nasilenie stopnia 1. i stwierdzono je u 21,9% (378/1728). Przypadki wysypki stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 5,2% (89/1728) i 1,0% (17/1728) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 4. lub 5. Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 0,0–17,2). Zaburzenia ustąpiły u 295 pacjentów (62%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 18,1 miesiąca (0,1–113,7+).

Reakcje na wlew

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 4,1% (71/1728), w tym 3 przypadki stopnia 3. i 2 przypadki stopnia 4.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii odsetki pacjentów, u których nastąpiła zmiana wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., były następujące: 4,4% w przypadku niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.); 0,4% w przypadku małopłytkowości; 7,7% w przypadku limfocytopenii; 0,5% w przypadku neutropenii; 1,7% w przypadku zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej; 2,7% w przypadku zwiększenia aktywności AspAT; 2,4% w przypadku zwiększenia aktywności AlAT; 1,0% w przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej oraz 0,8% w przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny; 2,4% w przypadku zwiększenia aktywności amylazy; 8,0% w przypadku zwiększenia aktywności lipazy; 5,9% w przypadku hiponatremii; 2,1% w przypadku hiperkaliemii; 1,5% w przypadku hipokaliemii; 1,3% w przypadku hiperkalcemii; 0,8% w przypadku hipermagnezemii; 0,5% w przypadku hipomagnezemii; 0,6% w przypadku hipokalcemii; 0,5% w przypadku leukopenii i 0,1% w przypadku hipernatremii.

Immunogenność

Spośród 1408 pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 155 pacjentów (11,0%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi, a u dziewięciu pacjentów (0,6%) przeciwciał neutralizujących.

Spośród 394 pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem badanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi, u 149 pacjentów (37,8%) stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko niwolumabowi, a u 18 pacjentów (4,6%) przeciwciał neutralizujących.

Chociaż w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi klirens niwolumabu zwiększył się o 25% nie ma dowodów na utratę skuteczności lub zmianę profilu toksyczności w obecności przeciwciał przeciwko niwolumabowi, biorąc pod uwagę

analizę farmakokinetyczną i analizę odpowiedzi w zależności od narażenia, zarówno dla monoterapii jak i leczenia skojarzonego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi (< 65 lat). Dane dotyczące pacjentów z NDRP w wieku 75 lat i starszych są zbyt ograniczone, aby pozwoliły na wyciągnięcie wniosków dotyczących tej populacji.

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

W badaniu dotyczącym niepłaskonabłonkowego NDRP (CA209057), profil bezpieczeństwa u pacjentów z wyjściowym zaburzeniem czynności nerek lub wątroby był porównywalny z populacją ogólną. Biorąc pod uwagę małą liczebność podgrup, wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.⁹⁵

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”²

Przy wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla niwolumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, wytyczne postępowania terapeutycznego oraz proponowane zapisy programu lekowego.

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego przed zastosowaniem niwolumabu w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym chory musi być wcześniej leczony pochodnymi platyny (I linia leczenia).

W praktyce klinicznej chorzy z mutacją EGFR w I linii leczenia otrzymują dedykowane leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej. Ci chorzy nie będą spełniać kryterium włączenia do programu lekowego dla niwolumabu, ze względu na brak wcześniejszego leczenia pochodnymi platyny.

Dodatkowo dane kliniczne dla niwolumabu wskazują na wyższą skuteczność niwolumabu w leczeniu chorych bez mutacji EGFR (patrz analiza kliniczna²⁸), tym samym niwolumab nie będzie preferowaną opcją terapeutyczną dla chorych z mutacją genu EGFR.

Mając na uwadze powyższe ograniczenia, komparatorami dla niwolumabu nie będą inhibitory kinazy tyrozynowej stosowane u chorych z mutacją EGFR, które stanowią kolejne linie leczenia w ramach innych schematów i sekwencji lekowych.

W większości wytycznych klinicznych przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia NDRP ogółem, tj. bez wskazania konkretnego typu histologicznego. Jedynie w wytycznych NCCN

2016 przedstawiono zalecenia dotyczące specyficznego leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP.

Zgodnie z powyższymi wytycznymi klinicznymi po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP rekomendowane są:

- niwolumab,
- pembrolizumab (u chorych z ekspresją PD-L1),
- docetaksel;
- pemetreksed;
- gemcytabina (tylko NCCN 2016),
- ramucyrumab + docetaksel,
- nintedanib+docetaksel (u chorych z gruczolakorakiem),
- erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib (**u chorych z mutacją genu EGFR** lub wysokim prawdopodobieństwem jej występowania),
- kryzotynib, cerytnib, alektynib (u chorych z rearanżacjami genu ALK).

Alektynib nie zostały dotychczas zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej w leczeniu NDRP⁹⁶, natomiast nintedanib, ramucyrumab, ozymertynib, kryzotynib i cerytnib, pomimo rejestracji, nie są refundowane w Polsce, co znacznie ogranicza liczbę chorych stosujących te leki.^{97,98,99,100,101} Ponadto, kryzotynib, cerytnib i alektynib zalecane są i wskazane wyłącznie u chorych z rearanżacjami genu ALK, którzy stanowią zaledwie 3-7% wszystkich chorych z NDRP,¹⁰² natomiast ozymertynib – u chorych z mutacją genu EGFR, którzy zostali wykluczeni z populacji wnioskowanej.⁹⁸

Pembrolizumab został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 24 czerwca 2016 r. w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii.¹⁰³ Lek obejmuje zawężoną w stosunku do niwolumabu populację chorych (tj. do chorych z ekspresją PD-L1) i nie jest refundowany w Polsce w tym wskazaniu.

Erlotynib, gefitynib i afatynib obecnie refundowane są w ramach programów lekowych, ale wyłącznie u chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR. Ponadto, afatynib jest refundowany wyłącznie w I linii leczenia NDRP. Leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej są stosowane w ramach innych sekwencji leczenia i nie stanowią technologii alternatywnych dla niwolumabu w II linii – warunkiem rozpoczęcia leczenia niwolumabem jest stosowanie pochodnych platyny w I linii niepłaskonabłonkowego NDRP.

Gemcytabina w II linii leczenia NDRP została wskazana wyłącznie w wytycznych NCCN 2016 i pod warunkiem, że nie była stosowana wcześniej. W pozostałych wytycznych gemcytabina rekomendowana jest jako chemioterapia I linii w skojarzeniu z pochodną

platyny, co jest powszechną praktyką kliniczną w Polsce - lek nie stanowi odpowiedniego komparatora dla niwolumabu.

W związku z powyższym, pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP bez mutacji genu EGFR po nieskuteczności chemioterapii spośród zalecanych opcji terapeutycznych wskazanych powyżej są leczeni głównie docetakselem w ramach katalogu C oraz pemetreksedem w ramach programu lekowego B.6.

Docetaksel jest lekiem najtańszym. Jest znacznie tańszym w porównaniu do pemetreksedu – koszt podania 1 dawki wynosi odpowiednio 731 PLN i 6 742 PLN. Wyższe koszty terapii oraz ściśle zdefiniowane kryteria włączenia do programu powodują znaczne ograniczenie liczby chorych stosujących pemetreksed – eksperci kliniczni doświadczeni w leczeniu raka płuca w ramach badania ankietowego oraz w eksperci zaproszeni do panelu zgodnie wskazali, że obecnie w II linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP stosowany jest głównie docetaksel (██████████).

Z powyższego wynika, że docetaksel jest lekiem częściej stosowanym, tańszym i bardziej zalecanym (patrz wytyczne NICE, rozdz. 2.11.2.2) w porównaniu do pemetreksedu - docetaksel stanowi obecnie rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP po wcześniejszej chemioterapii.

Dodatkowo zgodnie ze wskazami ekspertów klinicznych niwolumab będzie stosowany u ok. █████ chorych kwalifikujących się do leczenia II linii, przejmując przede wszystkim chorych którzy dotychczas byliby leczeni docetakselem – patrz. Tab. 23. Struktura stosowanego aktywnego leczenia u chorych (EGRF -) kwalifikujących się do aktywnej terapii w II linii.

Tab. 23. Struktura stosowanego aktywnego leczenia u chorych (EGRF -) kwalifikujących się do aktywnej terapii w II linii.

Chorzy kwalifikujący się do aktywnej terapii w II linii (EGRF -)			
AKTUALA PRAKTYKA KLINICZNA (brak dostępności niwolumabu)		SPODZIEWANA PRAKTYKA KLINICZNA (dostępność niwolumabu)	
Niwolumab, %	████	Niwolumab, %	████
Docetaksel, %	████	Docetaksel, %	████
Pemetreksed, %	████	Pemetreksed, %	████
Inne,	████	Inne	████
ŁACZNIE	100%	ŁACZNIE	100%

Dodatkowo należy podkreślić, że docetaksel stanowił bezpośredni komparator dla niwolumabu w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (CheckMate 057¹⁰⁴), co pozwala na wiarygodne wnioskowanie o przewadze jednej technologii nad drugą. Ewentualne porównanie pośrednie z pemetreksedem przez wspólna referencję byłoby

obciążone niepewnością wnioskowania, co jest wskazywane przez analityków AOTMiT jako istotne ograniczenie analizy.

Mając na uwadze wymienione w wytycznych kryteria dotyczące wyboru komparatorów uznano, że w warunkach polskich docetaxel stanowi najbardziej odpowiedni komparator dla niwolumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii.

4.1 Docetaxel

4.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące docetakselu. Dane dotyczące komparatora opracowano na przykładzie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Docetaxel Kabi.¹⁰⁵

Tab. 24. Zestawienie danych dotyczących komparatora.¹⁰⁵

Nazwa międzynarodowa	docetaxel
Nazwa handlowa	Docetaxel Kabi
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego; taksany
Kod ATC	L01CD02
Postać	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Dawka	1 ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu
Data dopuszczenia do obrotu	22.05.2012 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/12/770/004
Podmiot odpowiedzialny	Fresenius Kabi Oncology Plc. Lion Court, Farnham Road Bordon, Hampshire, GU35 0NF Wielka Brytania

4.1.2 Mechanizm działania

Docetaxel jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaxel

przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

4.1.3 Zarejestrowane wskazania

Niedrobnokomórkowy rak płuca:

- **docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii;**
- docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

Pozostałe wskazania rejestracyjne:

- rak piersi,
- rak gruczołu krokowego,
- gruczolakorak żołądka,
- rak głowy i szyi.

4.1.4 Dawkowanie

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu cytotoksycznych produktów leczniczych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Zalecana dawka

W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca, o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg 2 razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

Docetaksel podaje się w postaci 1-godzinnego wlewu, raz na 3 tygodnie.

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii, zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30 - 60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥ 1500 komórek/mm³. U pacjentów, u których podczas leczenia docetaksem wystąpiła gorączka w przebiegu

neutropenii, z liczbą neutrofilii < 500 komórek/ mm^3 przez okres dłuższy niż 1 tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m^2 pc. do 75 mg/m^2 pc. i (lub) z 75 mg/m^2 pc. do 60 mg/m^2 pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki docetakselu do 60 mg/m^2 pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m^2 pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej i (lub) asparaginowej [AlAT i (lub) AspAT] w surowicy krwi $> 1,5$ -krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy $> 2,5$ -krotnej wartości GGN, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 pc. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy $> \text{GGN}$ i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) $> 3,5$ -krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej > 6 -krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i lek należy stosować ściśle zgodnie z zaleceniem.

Dzieci i młodzież

Stosowanie docetakselu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z analizy populacyjnych danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku.

4.1.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Pacjenci z liczbą neutrofilii < 1500 komórek/ mm^3 .
- Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby.
- Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem.

4.1.6 Przedawkowanie

Istnieje kilka doniesień o przedawkowaniu. Nie jest znane antidotum na docetaksel w przypadku jego przedawkowania. Po przedawkowaniu pacjent powinien przebywać na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne kontrolowanie czynności życiowych. W przypadku przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku

kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi produkt G-CSF. W przypadku potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

4.1.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. *National Cancer Institute*) (stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4) oraz wg terminologii COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) i MedDRA. Częstość występowania jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności mniejszego nasilenia występującego działania.

Najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilów około 7. dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³) wynoszącym 7 dni), niedokrwistość, wyłysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu:

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości występowały zwykle w kilka minut po rozpoczęciu podawania wlewu docetakselu i miały zwykle nasilenie niewielkie do umiarkowanego. Najczęściej opisywanymi objawami były: zaczerwienienie, wysypka ze świądem lub bez świądu, ucisk w klatce piersiowej, ból pleców, duszność i gorączka polekowa lub dreszcze. Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzowały się niedociśnieniem i (lub) skurczem oskrzeli lub uogólnioną wysypką i (lub) rumieniem.

Zaburzenia układu nerwowego

Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej powoduje konieczność zmniejszenia dawki produktu leczniczego. Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obserwowano przemijające odczyny skórne, których nasilenie uznano jako niewielkie do umiarkowanego. Reakcje te charakteryzowały się rumieniem obejmującym miejscowe wykwyty skórne, głównie na stopach, dłoniach (w tym ciężki zespół dłoniowo-

podeszwowy), jak również na ramionach, twarzy i klatce piersiowej; zmianom tym często towarzyszył świąd. Wykwity występowały zwykle w ciągu tygodnia po podaniu wlewu z docetakselem. Rzadziej występowały ciężkie objawy takie jak wykwity z następującym po nich złuszczeniem, które w sporadycznych przypadkach prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem. Występowały ciężkie zaburzenia płytki paznokciowej charakteryzujące się odbarwieniami lub przebarwieniami, czasem bólem oraz oddzielaniem się płytki paznokciowej od łożyska.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie i występowały pod postacią przebarwień, zapalenia, zaczerwienienia lub wysuszenia skóry, zapalenia żyły lub wynaczynienia w miejscu podania i obrzęku żyły. Opisywano zatrzymanie płynów, w tym takie zdarzenia jak: obrzęki obwodowe, rzadziej wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, wodobrzusze i przyrost masy ciała. Obrzęki obwodowe zwykle zaczynają się od kończyn dolnych i mogą uogólniać się, powodując zwiększenie masy ciała o 3 kg lub więcej. Ciężkość i nasilenie objawów zatrzymania płynów kumuluje się.

Tab. 25. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m² pc. w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste działania niepożądane	Częste działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia (G3/4: 5%)	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia (G4: 54,2%), niedokrwistość (G3/4: 10,8%), trombocytopenia (G4: 1,7%)	gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	-	nadwrażliwość (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	brak łaknienia	-
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%)	obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%)
Zaburzenia serca	-	zaburzenia rytmu (brak ciężkich przypadków)
Zaburzenia naczyniowe	-	niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności (G3/4: 3,3%), zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%), wymioty (G3/4: 0,8%), biegunka (G3/4: 1,7%)	zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, odczyny skórne (G3/4: 0,8%)	zaburzenia płytki paznokciowej (ciężkie: 0,8%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia (ciężkie przypadki: 12,4%), zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%), ból	-
Badania diagnostyczne	-	G3/4 zwiększenie stężenia bilirubiny (<2%)

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Opisano przypadki występowania ostrej białaczki szpikowej i mielodysplazji związane ze stosowaniem docetakselu w skojarzeniu z innymi środkami chemioterapeutycznymi i (lub) radioterapią.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Opisywano wysterowanie zahamowania czynności szpiku kostnego oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego. Zgłaszano występowanie zespołu

rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC), często w połączeniu z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową.

Zaburzenia układu immunologicznego

Były opisywane przypadki występowania wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas podawania docetakselu obserwowano rzadkie przypadki występowania drgawek lub przemijającej utraty świadomości. Reakcje te niekiedy pojawiają się podczas podawania wlewu dożylnego produktu leczniczego.

Zaburzenia oka

Opisywano bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń widzenia (błyski, mroczki), które zwykle występowały podczas wlewu produktu leczniczego i związane były z reakcjami nadwrażliwości. Te działania niepożądane były przemijające i ustępowały po zaprzestaniu wlewu. Rzadko obserwowano przypadki występowania łzawienia z zapaleniem spojówek lub bez zapalenia spojówek, spowodowane niedrożnością przewodu łzowego. U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku płamki żółtej (CMO).

Zaburzenia ucha i błędnika

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania działania ototoksycznego, upośledzenia słuchu i (lub) utraty słuchu.

Zaburzenia serca

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania zawału mięśnia sercowego.

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc i niewydolności oddechowej, niekiedy zakończone zgonem. U pacjentów przyjmujących równocześnie radioterapię zgłaszano rzadkie przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania odwodnienia w następstwie zaburzeń żołądka i jelit, perforacji żołądka lub jelit, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, zapalenia jelita grubego lub zapalenia jelit w przebiegu neutropenii. Zgłaszano rzadkie przypadki występowania niedrożności jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania zapalenia wątroby, niekiedy prowadzące do zgonu, szczególnie u pacjentów z wcześniej występującymi chorobami wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko po podaniu docetakselu występowały skórny toczень rumieniowaty i wysypki pęcherzowe, takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka. W niektórych przypadkach na wystąpienie tych działań niepożądanych może mieć wpływ wiele różnych czynników. Po zastosowaniu docetakselu były opisywane zmiany o typie sklerodermalnym zwykle poprzedzane przez obrzęk limfatyczny. Zgłaszano przypadki utrzymującego się łysienia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek i zaburzeń czynności nerek. W około 20% tych przypadków nie występowały czynniki ryzyka ostrej niewydolności nerek, takie jak jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko zgłaszano zjawisko nawrotu objawów popromiennych (ang. *radiation recall phenomena*). Zatrzymaniu płynów nie towarzyszyły ostre epizody skąpomoczu lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Rzadko zgłaszano odwodnienie i obrzęk płuc.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zgłaszano przypadki występowania hiponatremii w większości związanej z odwodnieniem, wymiotami oraz zapaleniem płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS)/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).¹⁰⁶ W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. **Poprawa przeżycia jest głównym celem leczenia chorych z NDRP i w wielu przypadkach przeżycie całkowite (OS) powinno stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy.** Jeśli schemat leczenia będzie dobrze tolerowany, PFS może odzwierciedlać odpowiedni stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku, zwłaszcza potwierdzony wynikami HRQoL/PRO. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.¹⁰⁷

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:¹⁰⁸

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),

- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).[†]

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji², zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR);
- całkowita odpowiedź na leczenie;
- częściowa odpowiedź na leczenie;
- choroba stabilna;
- progresja choroby;
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;

[†]Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

- punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*) – jakość życia i zmiana objawów choroby w skali LCSS;
- skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane łącznie i 3-4 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie i 3-4 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Dotychczasowa ocena AOTMiT

Leki wskazane w leczeniu NDRP wielokrotnie były przedmiotem oceny AOTMiT - patrz tabela poniżej. Zgodnie z AOTMiT:

- **docetaksel jest rekomendowany** w II linii oraz **nierekomendowany** w I linii leczenia NDRP.⁸⁵
- **erlotynib jest rekomendowany warunkowo** w I i II linii leczenia NDRP u chorych z mutacją genu EGFR;
- **gefitynib jest rekomendowany** w I linii oraz **nierekomendowany** w II linii leczenia NDRP u chorych z mutacją genu EGFR;
- **afatynib jest rekomendowany warunkowo** w I linii leczenia NDRP u chorych z mutacją genu EGFR;
- **pemetreksed jest rekomendowany** w I i II linii leczenia NDRP oraz **nierekomendowany** jako terapia podtrzymująca po chemioterapii I linii;
- **kryzotynib jest nierekomendowany** w leczeniu NDRP u chorych rearanżacjami genu ALK;
- **nintedanib + docetaksel jest nierekomendowany** w II linii leczenia NDRP o utkaniu gruczolakoraka;
- **niwolumab jest nierekomendowany** w II linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP;

W II linii leczenia NDRP **rekomendowane** przez AOTMiT oraz finansowane ze środków publicznych są:

- **docetaksel** - obecnie finansowany w ramach katalogu C.¹⁰⁹
- **erlotynib** pod warunkiem obniżenia ceny leku – obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.6.;
- **pemetreksed** - obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.6.;

Zgodnie z rekomendacjami AOTMiT dostępne w ramach programów lekowych EGFR-TKI, tj. erlotynib, gefitynib i afatynib nie są efektywne kosztowo – zazwyczaj wydawano rekomendacje pozytywne, pod warunkiem obniżenia ceny leków – patrz tabela poniżej.^{85,109} Zgodnie z rekomendacjami AOTMiT pemetreksed spełnia kryterium efektywności kosztowej w I i II linii leczenia NDRP, natomiast docetaksel – jedynie w II linii leczenia (patrz tabela poniżej).¹⁰⁹

Pomimo warunkowych rekomendacji AOTMiT dla **erlotynibu** i **afatynibu** oraz dwukrotnie wydanej negatywnej rekomendacji AOTMiT dla **gefitynibu** w II linii leczenia NDRP - erlotynib, gefitynib i afatynib **weszły do wykazu leków refundowanych**.^{85,109}

W przypadku pemetreksedu w terapii podtrzymującej, kryzotynibu w leczeniu chorych z NDRP ALK-dodatnim, nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu NDRP o

utkaniu gruczolakoraka decyzja MZ o niefinansowaniu wymienionych leków w analizowanych wskazaniach jest spójna z negatywną rekomendacją AOTMiT.

Dla niwolumabu w leczeniu płaskonabłonkowego raka płuca toczy się nadal postępowanie refundacyjne na etapie negocjacji z Komisją Ekonomiczną.

Tab. 26. Efektywność kosztowa leków stosowanych obecnie w leczeniu NDRP w ramach programów lekowych.^{85,109}

Lek	SRP	RP	Rekomendacja	Kosztowa efektywność	Refundacja
niwolumab II linia płaskonabłonkowy	SRP nr 63,65/2016 z dnia 11 lipca 2016 r.	RP nr 41/2016 z dnia 12 lipca 2016 r.	negatywna	brak opłacalności	nie
nintedanib II linia gruczolakorak	SRP nr 8-10/2016 z dnia 1 lutego 2016 r.	RP nr 6/2016 z dnia 2 lutego 2016 r.	negatywna	brak opłacalności	nie
erlotynib I i II linia (podtyp wielkokomórkowy lub bez ustalonego podtypu)	SRP nr 93-95/2015 z dnia 22 czerwca 2015 r.	RP nr 55/2015 z dnia 22 czerwca 2015 r.	pozytywna warunkowa (obniżenie ceny, ocena wyników zdrowotnych po 2 latach)	brak opłacalności	tak (program B.6.)
pemetreksed leczenie podtrzymujące	SRP nr 298-299/2014 z dnia 13 października 2014 r.	RP nr 227/2014 z dnia 13 października 2014 r.	negatywna	brak opłacalności	nie
afatynib I linia	SRP nr 161-163/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.	RP nr 139/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.	pozytywna warunkowa (obniżenie ceny)	brak opłacalności	tak (program B.63.)
gefitynib II linia	SRP nr 182/2013 z dnia 9 września 2013 r.	RP nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r.	negatywna*	brak opłacalności	tak (program B.6.)
kryzotynib	SRP nr 180-181/2013 z dnia 9 września 2013 r.	RP nr 114/2013 z dnia 9 września 2013 r.	negatywna	brak opłacalności	nie

Lek	SRP	RP	Rekomendacja	Kosztowa efektywność	Refundacja
erlotynib I linia	SRP nr 102-104/2012 z dnia 30 października 2012 r.	RP nr 92-94 z dnia 30 października 2012 r.	pozytywna warunkowa (obniżenie ceny)	brak opłacalności	tak (program B.6.)
docetaksel I linia	SRK nr 42/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	RP nr 31/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	negatywna	brak opłacalności	tak (katalog C)
docetaksel II linia	SRK nr 43/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	RP nr 32/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	pozytywna (przeniesienie z katalogu chemioterapii do programu lekowego)	opłacalny	tak (katalog C)
pemetreksed I linia	SRK nr 44/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	RP nr 33/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	pozytywna (przeniesienie z katalogu chemioterapii do programu lekowego)	rak wielkokomórkowy: ICER=37 tys. PLN/LYG, ICUR=80 tys. PLN/QALY rak gruczołowy: ICER=110 tys. PLN/LYG rak niepłaskonabłonkowy: ICER>187 tys. PLN/LYG, ICUR>354 tys. PLN/QALY	tak (program B.6.) tak (program B.6.) nie
pemetreksed II linia	SRK nr 45/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	RP nr 34/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	pozytywna (przeniesienie z katalogu chemioterapii do programu lekowego)	ICER=50,83 tys. PLN/LYG ICUR=89,55 tys. PLN/QALY	tak (program B.6.)

Lek	SRP	RP	Rekomendacja	Kosztowa efektywność	Refundacja
pemetreksed leczenie podtrzymujące	SRK nr 46/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	RP nr 35/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	negatywna	ICER=160 tys. PLN/LYG ICUR=250 tys. PLN/QALY	nie
erlotynib II linia	SRK nr 47/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	RP nr 36/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	pozytywna (przeniesienie z katalogu chemioterapii do programu lekowego)	erlotynib dominuje nad pemetreksedem i docetakselem	tak (program B.6.)
gefitynib I linia	SRK nr 48/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	RP nr 37/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	pozytywna	>200 tys. PLN	tak (program B.6.)
gefitynib II linia	SRK nr 49/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	RP nr 38/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	negatywna	>300 tys. PLN	tak (program B.6.)
pemetreksed II linia	SRK nr 63/19/2010 z dnia 7 września 2010 r.	RP nr 31/2010 z dnia 7 września 2010 r.	pozytywna	ICER=98 tys. PLN/LYG ICUR=175 tys. PLN/QALY	tak (program B.6.)
erlotynib	Uchwała RK nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r.		negatywna	ICER=270 tys. PLN/LYG ICUR=630 tys. PLN/QALY	tak (wówczas katalog chemioterapii)

* „Erlotynib, zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii, jest lekiem o identycznym mechanizmie działania jak gefitynib (inhibitor tyrozynowej kinazy EGFR) oraz prowadzącym do uzyskania bardzo podobnych wyników w przypadku stosowania u chorych z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR, stąd finansowanie ze środków publicznych gefitynibu w drugiej linii leczenia (niepowodzenie wcześniejszych chemioterapii) chorych na NDRP w stadium zaawansowanym z obecnością mutacji w genie EGFR wydaje się być uzasadnione. W opinii Prezesa koszty obu terapii są porównywalne. Z uwagi na ściśle zdefiniowaną i ograniczoną populację, Prezes Agencji proponuje rozważenie włączenia ocenianej technologii do obecnie obowiązującego programu lekowego. Za takim rozwiązaniem przemawia fakt, że nie generowałyby to kosztów dodatkowych, ponieważ dotyczy populacji już objętej programem.”

7 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

Od 1 lipca 2016 r. niwolumab (Opdivo®) refundowany jest w Polsce w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach programu lekowego B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).¹⁰⁹

Niwolumab (Opdivo®) aktualnie nie jest refundowany w leczeniu NDRP.¹⁰⁹

Docetaksel aktualnie finansowany jest w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach grupy limitowej 1013.0, Docetaxelum i jest wydawany pacjentom bezpłatnie.¹⁰⁹

Tab. 27. Preparaty docetakselu dostępne w ramach katalogu C wykazu leków refundowanych.¹⁰⁹

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia, PLN
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 7 ml	1474,29	1548	1548	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	59,4	62,37	62,37	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	237,6	249,48	249,48	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	475,2	498,96	498,96	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	54	56,7	56,7	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	295,92	310,72	310,72	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiol.po 4 ml	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiol.po 6 ml	221,94	233,04	233,04	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiol.po 8 ml	295,92	310,72	310,72	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiol.po 9 ml	332,91	349,56	349,56	bezpłatny	0
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	54	56,7	56,7	bezpłatny	0

8 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Niwolumab obecnie finansowany jest w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach programu lekowego B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).¹⁰⁹

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy (niepłaskonabłonkowy NDRP) po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla dostępnej prezentacji leku: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml.⁴

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.¹¹⁰

W związku z powyższym, niwolumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”¹¹⁰

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższość niwolumabu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (docetaksel, patrz. Analiza kliniczna¹¹¹), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto [REDACTED]

Tab. 29. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant bez RSS.

Parametr	40 mg	100 mg	Komentarz
cena producenta (cena zbytu netto), PLN	██████	██████	dane Wnioskodawcy
urzędowa cena zbytu, PLN	██████	██████	z VAT 8%
cena hurtowa brutto, PLN	██████	██████	z marżą hurtową 5%
limit finansowania, PLN	██████	██████	koszt dla NFZ

Tab. 30. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS.

Parametr	40 mg	100 mg	Komentarz
██	██████	██████	██
██	██████	██████	
██	██████	██████	██

Zaproponowany w raporcie HTA mechanizm RSS, który wpływa na obniżenie kosztów terapii jest propozycją wskazującą na gotowość Wnioskodawcy do dalszych rozmów z Ministerstwem Zdrowia i może być pogłębiany w ramach negocjacji cenowych.

9 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii (II linia) w porównaniu do docetakselu.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 31. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
Komparator (C)	docetaksel
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite (OS)• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)• potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)• całkowita odpowiedź na leczenie• częściowa odpowiedź na leczenie• choroba stabilna• progresja choroby• czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie• czas trwania odpowiedzi na leczenie• punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>) – jakość życia i zmiana objawów choroby w skali LCSS• skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane łącznie i 3-4 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie i 3-4 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów
Typ badań (S)	randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT)*

LCSS - skala objawów raka płuc (ang. *Lung Cancer Symptom Scale*).

* w celu umocnienia dowodów w analizie dodatkowo uwzględniono prospektywne badanie kliniczne z udziałem niwolumabu bez grupy kontrolnej.

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego (2011).....	13
Tab. 2. Identyfikacja chorych zgodnie z klasyfikacją ICD-10.....	14
Tab. 3. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.....	22
Tab. 4. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.....	25
Tab. 5. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2013.....	26
Tab. 6. Liczba chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do leczenia niwolumabem po nieskuteczności chemioterapii.....	29
Tab. 7. Niektóre zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca.....	31
Tab. 8. Skala sprawności wg Zubroda przyjęta przez WHO.....	32
Tab. 9. Szacunkowe wyniki leczenia NDRP w Polsce.....	33
Tab. 10. Odsetek przeżyć w raku płuca.....	34
Tab. 11. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania NDRP.....	34
Tab. 12. Obciążenie rakiem płuca w Unii Europejskiej w 2011 r. (Biała Księga, ERS).....	36
Tab. 13. Obciążenie najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi w Polsce w 2013 r.	36
Tab. 14. Obciążenie rakiem tchawicy, oskrzela i płuca w Polsce w 2013 r. na tle innych krajów świata.....	37
Tab. 15. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC/AJCC 2010).....	42
Tab. 16. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC/AJCC 2010).....	43
Tab. 17. Stopnie złośliwości raka płuca.....	44
Tab. 18. Poziomy dowodów (I-V) i stopnie zaleceń (A-D) wg ESMO.....	61
Tab. 19. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących II linii leczenia NDRP.....	68
Tab. 20. Zestawienie danych dotyczących interwencji.....	73
Tab. 21. Zalecane modyfikacje leczenia niwolumabem.....	75
Tab. 22. Działania niepożądane u pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii.....	78
Tab. 23. Struktura stosowanego aktywnego leczenia u chorych (EGFR -) kwalifikujących się do aktywnej terapii w II linii.....	87
Tab. 24. Zestawienie danych dotyczących komparatora. ¹⁰⁴	88
Tab. 25. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m ² pc. w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca.....	93
Tab. 26. Efektywność kosztowa leków stosowanych obecnie w leczeniu NDRP w ramach programów lekowych.....	101
Tab. 27. Preparaty docetakselu dostępne w ramach katalogu C wykazu leków refundowanych.....	105
Tab. 28. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).....	107

Tab. 29. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) – wariant bez RSS.	108
Tab. 30. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS.	108
Tab. 31. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	109

Spis rycin

Ryc. 1. Współczynniki zachorowalności i umieralności z powodu raka płuca na świecie zgodnie z danymi GLOBOCAN 2012.....	19
Ryc. 2. Zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca w zależności od obszaru geograficznego zgodnie z danymi GLOBOCAN 2012.....	20
Ryc. 3. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek w zależności od płci (Biała Księga, ERS 2008).....	21
Ryc. 4. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2019.....	22
Ryc. 5. Współczynnik umieralności na 100 000 osób (standaryzowany wg wieku) wg WHO w Polsce w 2013 r.*.....	23
Ryc. 6. Historia i prognoza liczby nowych przypadków leczonych z powodu raka płuc w Polsce.....	24
Ryc. 7. Liczba chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2013 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2019.....	27
Ryc. 8. Objawy raka płuca (PTOK 2014).....	32
Ryc. 9. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych w Polsce u mężczyzn i kobiet zdiagnozowanych w latach 2000-2002.....	35
Ryc. 10. Obciążenie najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi w Polsce w 2013 r.	37
Ryc. 11. Koszty absencji chorobowej z powodu nowotworu złośliwego w Polsce w 2015 r.....	38
Ryc. 12. Koszty absencji chorobowej z powodu nowotworu złośliwego w Polsce w 2015 r.....	39
Ryc. 13. Kolejność wykonywania badań diagnostycznych w rozpoznawaniu raka płuca.....	41
Ryc. 14. Metody leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	45
Ryc. 15. Leczenie niepłaskonabłonkowego NDRP zgodnie z wytycznymi NCCN 2016.....	54

Piśmiennictwo

- ¹ Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w praktyce klinicznej*. 2015; 11 (2): 76-86.
- ² Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009.
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf
- ³ Projekt programu lekowego. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem niwolumabu.
- ⁴ Niwolumab (Opdivo®). Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf [dostęp 30.06.2016 r.].
- ⁵ European Respiratory Society. European Lung Foundation. Lung health in Europe. Facts and figures. 2013.
http://www.europeanlung.org/assets/files/publications/lung_health_in_europe_facts_and_figures_web.pdf [dostęp 30.06.2016 r.].
- ⁶ Interna Szczeklika 2015. Redaktor prowadzący: Piotr Gajewski. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
- ⁷ American Cancer Society. Lung Cancer (Non-Small Cell). 2016.
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf> [dostęp 30.06.2016 r.].
- ⁸ Olszewski WT. Diagnostyka cytologiczna raka płuca. *Pol J Pathol*. 2010; 1 (SUPLEMENT 1): S34-S43.
- ⁹ Rzyman W. Rak płuca. <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/W.Rzyman%20-%20RAK%20PLUCA.pdf> [dostęp 30.06.2016 r.].
- ¹⁰ Dworski M, Śliwczyński A, Tkacz A, Wójcik-Klikiewicz B, Krajewski-Siuda K, Krzakowski M. Rak płuca w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. *Nowotwory/J.Oncol*. 2011;61(6):554-562.
- ¹¹ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Krzakowski M, Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Aktualizacja na dzień 07.11.2014 r.
http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf [dostęp 30.06.2016 r.].

¹² Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011 Feb;6(2):244-85.

¹³ Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. <http://icd10.pl/index5.php> [dostęp 30.06.2016 r.].

¹⁴ European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 19 Lung cancer. http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/19_lung_cancer.pdf [dostęp 30.06.2016 r.].

¹⁵ American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf> [dostęp 30.06.2016 r.].

¹⁶ American Cancer Society. Global Cancer Facts and Figures 3rd edition 2015. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf> [dostęp 30.06.2016 r.].

¹⁷ American Lung Association. Lung Cancer Fact Sheet. <http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/resources/facts-figures/lung-cancer-fact-sheet.html> [dostęp 30.06.2016 r.].

¹⁸ GLOBOCAN. Cancer Fact Sheets: Lung Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [dostęp 30.06.2016 r.].

¹⁹ World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> [dostęp 30.06.2016 r.].

²⁰ European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 2 The economic burden of lung disease. http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/02_economics.pdf [dostęp 30.06.2016 r.].

²¹ Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-ogolem-2/> [dostęp 30.06.2016 r.].

²² Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 30.08.2016 r.].

- ²³ WHO cancer mortality database (IARC). <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm> [dostęp 30.06.2016 r.].
- ²⁴ Lewiatan. Przyszłość systemu ochrony zdrowia. Projekcje i przewidywania na rok 2015 i 2020. Wrocław 2014.
http://konfederacjalewiatan.pl/legislacja/wydawnictwa/_files/publikacje/2015/AnalizaTrednow_www.pdf [dostęp 30.06.2016 r.].
- ²⁵ GRETL wersja 2016b. <http://www.kufel.torun.pl/>
- ²⁶ Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 1: 1–8.
- ²⁷ Konsensus panelu ekspertów klinicznych. 31 sierpnia 2016, Gdańsk.
- ²⁸ ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza kliniczna. Warszawa, wrzesień 2016.
- ²⁹ ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłasko-nabłonkowym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, wrzesień 2016.
- ³⁰ Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa 2015.
- ³¹ Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Pięcioletnie przeżycia chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. Nowotwory Journal of Oncology. 2010;60(2):122-128.
- ³² European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 1 The burden of lung disease. http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/01_burden.pdf [dostęp 30.08.2016 r.].
- ³³ Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). The Global Burden of Disease Study 2013 (GBD 2013). GBD Country Profile: Poland. <http://www.healthdata.org/poland> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ³⁴ Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease 2013. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-data-tool> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ³⁵ Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS wg jednostek chorobowych w 2015 r. <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ³⁶ Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ³⁷ Infarma. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje dla Polski. Warszawa, grudzień 2014.

http://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenieniu_tehnologii_medycznych_01.pdf [dostęp 30.08.2016 r.].

³⁸ Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Krawczyk P, Kordek R, Kowalski DM, Krzakowski M, Olszewski W, Orłowski T, Ramlau R, Rzyman W. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014;82:133-1.

³⁹ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp 30.08.2016 r.].

⁴⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management. Published: 21 April 2011. NICE clinical guideline 121. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-35109444863941> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁴¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Microwave ablation for treating primary lung cancer and metastases in the lung. Issued: November 2013. NICE interventional procedure guidance 469. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg469/resources/microwave-ablation-for-treating-primary-lung-cancer-and-metastases-in-the-lung-1899869879340997> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁴² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Percutaneous radiofrequency ablation for primary or secondary lung cancers. Issued: December 2010. NICE interventional procedure guidance 372. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg372/resources/percutaneous-radiofrequency-ablation-for-primary-or-secondary-lung-cancers-1899867751267525> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁴³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Photodynamic therapy for localised inoperable endobronchial cancer. Issued: November 2005. NICE interventional procedure guidance 137. <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg137/resources/guidance-photodynamic-therapy-for-localised-inoperable-endobronchial-cancer-pdf> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁴⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Issued: April 2014. NICE technology appraisal guidance 310. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta310/resources/afatinib-for-treating-epidermal-growth-factor-receptor-mutationpositive-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-82602419724997> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁴⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer. Issued: June 2012. NICE technology appraisal guidance 258. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta258/resources/erlotinib-for-the-firstline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-egfrtk-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-82600498244293> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁴⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Issued: July 2010. NICE technology appraisal guidance 192. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta192/resources/gefitinib-for-the-firstline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-82598553248965> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁴⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer. Issued: September 2009. NICE technology appraisal guidance 181. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta181/resources/pemetrexed-for-the-firstline-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-82598491103173> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁴⁸ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bevacizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer (terminated appraisal). Issued: June 2008. NICE technology appraisal guidance 148. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta148/resources/bevacizumab-for-the-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-82598260995781> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁴⁹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles with carboplatin for untreated non-small-cell lung cancer (terminated appraisal). Technology appraisal guidance. Published: 28 October 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta362/resources/paclitaxel-as-albuminbound-nanoparticles-with-carboplatin-for-untreated-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-82602725415109> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁵⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pemetrexed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer. Issued: June 2010. NICE technology appraisal guidance 190. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta190/resources/pemetrexed-for-the-maintenance-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-82598549889733> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁵¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pemetrexed maintenance treatment following induction therapy with pemetrexed and cisplatin for non-squamous non-small-cell lung cancer. Issued: April 2014. NICE technology appraisal guidance 309. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta309/resources/pemetrexed-maintenance-treatment-following-induction-therapy-with-pemetrexed-and-cisplatin-for-nonsquamous-nonsmallcell-lung-cancer-82602374375365> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁵² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Erlotinib monotherapy for maintenance treatment of non-small-cell lung cancer. Issued: June 2011. NICE technology appraisal guidance 227. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta227/resources/erlotinib-monotherapy-for-maintenance-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-82600315166149> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁵³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. Issued: July 2015. NICE technology appraisal guidance 347. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/nintedanib-for-previously-treated-locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-nonsmallcell-lung-cancer-82602612880837> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁵⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Erlotinib and gefitinib for treating non-small-cell lung cancer that has progressed after prior chemotherapy. Published: 16 December 2015. NICE technology appraisal guidance 374. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta374/resources/erlotinib-and-gefitinib-for-treating-nonsmallcell-lung-cancer-that-has-progressed-after-prior-chemotherapy-82602789240517> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁵⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ceritinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. Published: 22 June 2016. Technology appraisal guidance 395. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta395/resources/ceritinib-for-previously-treated-anaplastic-lymphoma-kinase-positive-nonsmallcell-lung-cancer-82602911852485> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁵⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer Issued: August 2007. NICE technology appraisal guidance 124. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta124/resources/pemetrexed-for-the-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-82598133344965> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁵⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene Issued: September 2013. NICE technology appraisal guidance 296. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta296/resources/crizotinib-for-previously-treated-nonsmallcell-lung-cancer-associated-with-an-anaplastic-lymphoma-kinase-fusion-gene-82600736749765> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁵⁸ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer (non-small-cell, squamous, metastatic) - nivolumab (after chemotherapy) [ID811] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag506> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁵⁹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated locally advanced or metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer [ID900]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag524> [dostęp 30.08.2016 r.].

- ⁶⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer (non-small cell, metastatic) - ramucirumab (after platinum chemotherapy) [ID838]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag527> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ⁶¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer (non-small-cell, metastatic, squamous, untreated) - necitumumab [ID835]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10009> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ⁶² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer (non-small-cell, EGFR and T790M positive, metastatic) - osimertinib [ID874]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10022> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ⁶³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer (non-small-cell, PD-L1-positive) - pembrolizumab (after platinum chemotherapy) [ID840]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10010> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ⁶⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Proposed technology appraisals. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/proposed-technology-appraisals> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ⁶⁵ National Cancer Institute. Non-small cell lung cancer treatment. Updated May 11, 2016. http://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/_205 [dostęp 30.06.2016 r.].
- ⁶⁶ Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi89-98.
- ⁶⁷ Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39.
- ⁶⁸ Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, Rimner A, Schneider BJ, Strawn J, Azzoli CG. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 20;33(18):2100-5.
- ⁶⁹ Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S Jr, Brahmer JR, Ellis PM, Gajra A, Rackear N, Schiller JH, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Johnson DH. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 31. pii: JCO.2015.62.1342.
- ⁷⁰ Members of the Lung Cancer Disease Site Group. Postoperative adjuvant radiation therapy in stage II or IIIA completely resected non-small cell lung cancer Okawara G, Tey

R, reviewers. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2012 Sep [Endorsed 2012 Sep 21]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 7-1-1 Version 2.

⁷¹ Members of the Lung Cancer Disease Site Group. Use of preoperative chemotherapy with or without postoperative radiotherapy in technically resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2002 Apr [Endorsed 2012 Oct]. Program in Evidence-based Care Practice Guideline Report No.: 7-4 Version 2.

⁷² Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, Kulkarni S, Ung Y, Ellis P. Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2016 January 21. Program in Evidence-Based Care Guideline No.: 7-1-2 Version 2.

⁷³ Falkson CB, Vella E, Yu E, El-Mallah M, Ung YC, Ellis PM, Mackenzie R. Radiotherapy with curative intent in patients with early stage, medically inoperable, non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2016 May 4. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-21.

⁷⁴ Okawara G, Mackay JA, Evans WK, YC Ung; Lung Cancer Disease Site Group. Management of unresected Stage III non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2006 Jan [In review 2011 Sep]. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-3 Version 2. 2005 IN REVIEW.

⁷⁵ Lung Cancer Disease Site Group (DSG). First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Goffin J, Poon R. Reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2010 Feb 3 [In Review 2014]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 7-10 Version 2. 2010 In Review.

⁷⁶ Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC; Lung Disease Site Group. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2014 Apr 23. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-9 Version 2.

⁷⁷ Kulkarni S, Vella, E, Coakley N, Cheng S, Gregg R, Ung YC, Ellis PM. The Use of Systemic Treatment in the Maintenance of Patients with Non-small Cell Lung Cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2015 August 14. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-22.

⁷⁸ The Lung Disease Site Group. The role of photodynamic therapy (PDT) in patients with non-small cell lung cancer: a clinical practice guideline. Maziak DE, Poon R, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2005 Nov 1 [Endorsed 2013 Dec 16]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 7-15 Version 2.

⁷⁹ Ung Y, Yu E, Falkson C, Haynes A, Evans WK; Lung Cancer Disease Site Group. The role of high dose rate brachytherapy in the palliation of symptom in patients with non-small

cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; [ENDORSED 2013 Sep]. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-16 version 2.

⁸⁰ Members of the Lung Cancer Disease Site Group. Altered fractionation of radical radiation therapy in the management of unresectable non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2002 Sep [Endorsed 2012 Nov]. Program in Evidence-based Care Practice Guideline Report No.: 7-12 Version 2.

⁸¹ Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, Somerfield MR, Brouwers MC, Darling G, Ellis PM, Gaspar LE, Pass HI, Spigel DR, Strawn JR, Ung YC, Shepherd FA; Cancer Care Ontario; American Society of Clinical Oncology. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. J Clin Oncol. 2007 Dec 1;25(34):5506-18.

⁸² European Medicines Agency. EMA/CHMP/148121/2016. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 25 February 2016. Summary of opinion (post authorisation): Opdivo. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003985/WC500202375.pdf [dostęp 30.08.2016 r.].

⁸³ European Medicines Agency. Opdivo: Procedural steps taken and scientific information after the authorization. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003985/WC500197949.pdf [dostęp 30.08.2016 r.].

⁸⁴ U.S. Food and Drug Administration. FDA expands approved use of Opdivo in advanced lung cancer. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm466413.htm> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁸⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://www.aotm.gov.pl/www/> [dostęp 30.08.2016 r.].

⁸⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Rekomendacja nr 41/2016 z dnia 12 lipca 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie

objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10C34)”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/REK/RP_Opdivo_41_2016_KW.pdf [dostęp 14.07.2016 r.].

- ⁸⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/155/REK/RP_1_2016_Opdivo.pdf [dostęp 30.06.2016 r.].
- ⁸⁸ Scottish Medicines Consortium (SMC). https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/nivolumab_Opdivo_for_non_squamous_NSCLC [dostęp 30.08.2016 r.].
- ⁸⁹ All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). <http://www.awmsg.org/> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ⁹⁰ Haute Autorité de Santé (HAS). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil [dostęp 30.08.2016 r.].
- ⁹¹ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_nsclc_fn_rec.pdf [dostęp 30.08.2016 r.].
- ⁹² Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ⁹³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). <https://www.iqwig.de/> [dostęp 30.06.2016 r.].
- ⁹⁴ U.S. Food and Drug Administration. Nivolumab (Opdivo) for Hodgkin Lymphoma. <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm501412.htm> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ⁹⁵ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz. U. nr 12, poz. 388.
- ⁹⁶ European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ⁹⁷ Ramucyrumab (Cyramza®): Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf [dostęp 18.08.2016 r.].
- ⁹⁸ Ozymertynib (Tagrisso®): Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf [dostęp 18.08.2016 r.].
- ⁹⁹ Kryzotynib (Xalkori®): Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf [dostęp 18.08.2016 r.].

- ¹⁰⁰ Cerytynib (Zykadia®): Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf [dostęp 30.08.2016 r.].
- ¹⁰¹ Nintedanib (Ofev®): Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf [dostęp 30.08.2016 r.].
- ¹⁰² Instytut Genetyki i Immunologii. <http://www.genim.c0.pl/?ndrp-niedrobnokomorkowy-rak-pluca,10> [dostęp 30.08.2016 r.].
- ¹⁰³ Pembrolizumab (Keytruda®): Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf [dostęp 30.08.2016 r.].
- ¹⁰⁴ Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
- ¹⁰⁵ Docetaxel Kabi. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002325/WC500128838.pdf [dostęp 18.08.2016 r.].
- ¹⁰⁶ European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/205/95. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [dostęp 30.08.2016 r.].
- ¹⁰⁷ European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf [dostęp 30.08.2016 r.].
- ¹⁰⁸ Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- ¹⁰⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r.
- ¹¹⁰ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 30.08.2016 r.].

111 [REDACTED] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza kliniczna. Warszawa, wrzesień 2016.