

Niwolumab (Opdivo[®]) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy[®]) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2021

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

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

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Klasyfikacja	10
2.1.2 Etiologia i patogenezę	11
2.1.3 Rozpoznawanie	12
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie	15
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	19
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	25
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	28
2.2 Wybór populacji docelowej	32
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	32
3 Interwencja	35
3.1 Charakterystyka interwencji	35
3.1.1 Niwolumab	35
3.1.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	36
3.1.1.2 Przeciwwskazania	38
3.1.1.3 Przedawkowanie	38
3.1.1.4 Działania niepożądane	38
3.1.2 Ipilimumab	42
3.1.2.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	44
3.1.2.2 Przeciwwskazania	44
3.1.2.3 Przedawkowanie	45
3.1.2.4 Działania niepożądane	45
3.2 Status refundacyjny w Polsce	45
3.2.1 Warunki refundacji dla niwolumabu	46
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	49
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	52
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	58
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	60
4 Komparatory	61

4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	61
4.2	Charakterystyka pemetreksedu	62
4.2.1.1	Status rejestracyjny komparatora	64
4.2.1.2	Przeciwwskazania	64
4.2.1.3	Przedawkowanie	65
4.2.1.4	Działania niepożądane	65
4.3	Charakterystyka cisplatyny	70
4.3.1.1	Status rejestracyjny komparatora	71
4.3.1.2	Przeciwwskazania	71
4.3.1.3	Przedawkowanie	72
4.3.1.4	Działania niepożądane	72
4.4	Charakterystyka karboplatyny	74
4.4.1.1	Status rejestracyjny komparatora	76
4.4.1.2	Przeciwwskazania	76
4.4.1.3	Przedawkowanie	76
4.4.1.4	Działania niepożądane	76
5	Efekty zdrowotne	79
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	80
6	Podsumowanie	81
7	Aneks	82
■	■	82
7.2	Refundowane technologie medyczne	86
■	■	96
Spis rysunków		98
Spis tabel		99
Bibliografia		101

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IHME	<i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MPM	złośliwy międzybłoniak płucnej (ang. <i>malignant pleural mesothelioma</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RTG	rentgenografia
TK	tomografia komputerowa

Streszczenie

Międzybłoniak (ang. *mesothelioma*) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z powierzchniowych komórek surowiczych błony (*mesothelium*) wyściełającej jamę opłucną. Może się również rozwijać w otrzewnej i osierdziu (Szczeklik, 2019)

Złośliwy międzybłoniak płucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM) jest najczęstszym nowotworem pierwotnym płucnej - stanowi około 80-90% wszystkich zdiagnozowanych przypadków międzybłoniaka (Molinari Mesothelioma). Rozrost międzybłoniaka charakteryzuje się tworzeniem guzków, z czasem tworzących nacieki obejmujący szeroko opłucną i naciekający ścianę klatki piersiowej i przyległe struktury śródpiersia (KRN).

Międzybłoniak płucnej jest nowotworem rzadkim (Szczeklik 2019, Kowalski 2011) i spełnia definicję choroby sieroczej (rzadkiej) European Medicines Agency (EMA), która jest zdefiniowana jako choroba zagrażająca życiu, chronicznie wyniszczająca dotykająca nie więcej niż 5 osób w przeliczeniu na 10 000 (EMA Orphan). Surowe wskaźniki zachorowalności na złośliwego międzybłoniaka płucnej w dużej części Europy mieszczą się w przedziale 10-20 przypadków na 1 000 000 (Robinson 2012).

Według danych The Global Cancer Observatory z 2020 r., chorobowość międzybłoniaka w Polsce szacowana jest na 308 osób (GLOBOCAN 2020), co przy założeniu, że międzybłoniak płucnej stanowi ok. 85% wszystkich przypadków międzybłoniaka (uśredniona wartość na podstawie danych literaturowych: Molinari Mesothelioma, Neumann 2013, Robinson 2012, NCCN 2021) **daje ok. 262 osoby z międzybłoniakiem płucnej**. W porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi, roczna chorobowość jedynie dla trzech innych nowotworów jest niższa niż chorobowość międzybłoniaka. Roczna zachorowalność na międzybłoniaka w Polsce oszacowano na 464 nowe przypadki, a roczną śmiertelność na 432 zgony, co stanowi odpowiedni 0,23% zachorowań i 0,36% zgonów na wszystkie nowotwory złośliwe (GLOBOCAN 2020). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów zapadalność na międzybłoniaka stanowi u mężczyzn około 0,2% zachorowań, a u kobiet 0,1% wszystkich zachorowań na nowotwory. **W 2018 r. zachorowalność na międzybłoniaka wyniosła odpowiednio 272 nowe przypadki**, z czego ok. 70% stanowili mężczyźni. Międzybłoniak powoduje ok. 0,2% zgonów nowotworowych. Liczba zgonów z powodu międzybłoniaka wyniosła w 2018 r. 326, z czego 220 u mężczyzn i 106 u kobiet (KRN). Przy założeniu, że międzybłoniak płucnej stanowi ok. 85% wszystkich przypadków międzybłoniaka, zachorowalność w Polsce na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów można szacować na ok. 231 nowych przypadków, a śmiertelność na ok. 277 zgonów (dane na 2018 r.; KRN).

Średni wiek chorych w momencie rozpoznania międzybłoniaka płucnej wynosi około 60 lat (Szczeklik 2019). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na międzybłoniaka wzrasta po 50 r. ż., przy czym około 60% zachorowań u obu płci notuje się między 55 a 74 r.ż. Ryzyko zachorowania na międzybłoniaka płucnej wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum u mężczyzn w ósmej dekadzie życia, u kobiet w siódmej dekadzie życia (KRN).

Złośliwy międzybłoniak płucnej początkowo rozwija się wolno i często bezobjawowo, a pojawienie się objawów, tj. duszności i bólu w klatce piersiowej (opłucnowego lub bezopłucnowego), które są najczęstszymi objawami klinicznymi, wskazuje na zaawansowanie choroby (Krzakowski 2005). Ze względu na typ histologiczny wyróżniamy następujące postacie morfologiczne złośliwego międzybłoniaka płucnej: nabłonkowa (najczęstsza postać występująca u około 50-60% przypadków), włóknista, zwana również mięsakowatą (występująca u około 10-20% przypadków), mieszana (zawierająca elementy obu wyżej wymienionych postaci) i nieodróżnicowana (Szczeklik 2019).

Złośliwy międzybłoniak płucnej jest chorobą nowotworową o złym rokowaniu, szacuje się, że 90-94% pacjentów umiera w ciągu 5 lat od momentu diagnozy (NCCN 2021). Mediana czasu przeżycia chorych z rozpoznaniem międzybłoniaka płucnej różni się w zależności od typu morfologicznego. Najlepszym rokowaniem z medianą czasu przeżycia około 17 miesięcy charakteryzuje się typ nabłonkowy, a najgorszym z medianą czasu przeżycia nie przekraczającą 6 miesięcy - typ mięsakowaty. Pośrednie rokowanie dotyczy chorych na międzybłoniaka mieszanego - mediana czasu przysycia wynosi około 12 miesięcy (Krzakowski 2005).

Głównym celem leczenia międzybłoniaka płucnej jest wydłużenie życia oraz poprawa jakości życia chorych (Neumann 2013). Postępowanie w przypadku leczenia złośliwego międzybłoniaka płucnej obejmuje: leczenie chirurgiczne, radioterapię i/lub chemioterapię. Do leczenia chirurgicznego kwalifikują się chorzy ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej w stadium I-III A. Nie zaleca się wykonywania zabiegów chirurgicznych u chorych w stadium IIIB lub IV bez względu na typ histologiczny nowotworu (NCCN 2021). U chorych w dobrym stanie zdrowia (stan sprawności 0-2, NCCN 2021), u których można przeprowadzić obiektywną ocenę odpowiedzi (PTOK 2021), którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub odmówili operacji oraz u chorych w stadium klinicznym IIIB lub IV, bez względu na typ histologiczny (NCCN 2021), można zastosować samą chemioterapię.

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r. (PTOK 2021), jako standardową opcję leczenia chorych z międzybłoniakiem płucnej wskazują połączenie pemetreksedu z cisplatyną. Niektóre wytyczne (NCCN 2021, BTS 2018, ASCO 2018, ESMO 2015) zalecają również połączenie pemetreksedu z karboplatyną. Wytyczne wymieniają również możliwość zastosowania w I linii leczenia międzybłoniaka płucnej pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną/karboplatyną i bewacyzumabem (PTOK 2021, NCCN 2021, NCI 2021, ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020, ASCO 2018, BTS 2018) lub nintenanibem (PTOK 2021), raltytreksedu w połączeniu z cisplatyną (BTS 2018, ESMO 2015), gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną, pemetreksedu, czy winorelbiny (NCCN 2021). Wytyczne ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020, ASCO 2018, BTS 2018 i ESMO 2015 zostały opublikowane przed rejestracją leku w analizowanym wskazaniu (czerwiec 2021 r.), w związku z tym nie uwzględniają analizowanej interwencji, tj. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w leczeniu pierwszej linii złośliwego międzybłoniaka płucnej. **Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, zarówno polskie, tj. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2021 r. (PTOK 2021), jak i zagraniczne, tj. National Comprehensive Cancer Network z 2021 r. (NCCN 2021) i National Cancer Institute z 2021 r. (NCI 2021) wymieniają możliwość zastosowania w I linii leczenia niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.**

Niwolumabu (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu:

- niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca,
- raka nerki,
- płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,
- czerniaka skóry lub błon śluzowych,
- odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane wskazanie dotyczy stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanej populacji chorych wybrano pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatyną.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej u dorosłych chorych.

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®)
Komparator (C)	pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatyną
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>),• przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>),• odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>),• wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs, ang. <i>patient-reported outcomes</i>). Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zgon,• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,• poważne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną,• opracowania wtórne,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="595 237 1402 297">• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w międzybłoniaku płucnej:

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

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 analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje 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;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Międzybłoniak (ang. *mesothelioma*) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z powierzchniowych komórek surowiczych błony (*mesothelium*) wyściełającej jamę opłucną. Może się również rozwijać w otrzewnej i osierdziu (Szczeklik, 2019)

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM) jest najczęstszym nowotworem pierwotnym opłucnej - stanowi około 80-90% wszystkich zdiagnozowanych przypadków międzybłoniaka (Molinari Mesothelioma). Rozrost międzybłoniaka charakteryzuje się tworzeniem guzków, z czasem tworzących nacieki obejmujący szeroko opłucną i naciekający ścianę klatki piersiowej i przyległe struktury śródpiersia (KRN).

2.1.1 Klasyfikacja

Ze względu na lokalizację guza wyróżnia się 4 typy międzybłoniaka:

- **złośliwy międzybłoniak opłucnej** - występuje w opłucnej, jest najczęściej występującą postacią;
- **międzybłoniak otrzewnej** - obejmuje otrzewną (tj. błonę wyściełającą jamę brzuszną), jest drugim najczęstszym typem międzybłoniaka;
- **międzybłoniak osierdzia** - guzy tworzą się w osierdziu, tj. błonie wyściełającej serce, jest postacią międzybłoniaka występującą bardzo rzadko;
- **międzybłoniak jąder/jajników** - tworzy się w osłonce jąder lub jajników; jest postacią międzybłoniaka występującą bardzo rzadko analogicznie jak międzybłoniak osierdzia (Hiriart 2019).

Międzybłoniaki oznaczane są wg *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* ICD-10 kodem C45, a międzybłoniak opłucnej - kodem C45.0 (ICD-10 2016).

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację międzybłoniaków wg ICD-10.

Tab. 2. Klasyfikacja ICD-10 międzybłoniaka (ICD-10 2016).

Kod ICD-10	Rozpoznanie
C45	Międzybłoniak
C45.0	Międzybłoniak opłucnej (z wykluczeniem innych nowotworów złośliwych opłucnej, C38.4)
C45.1	Międzybłoniak otrzewnej (z wykluczeniem innych nowotworów złośliwych otrzewnej, C48)
C45.2	Międzybłoniak osierdzia (z wykluczeniem innych nowotworów złośliwych osierdzia, C38)

Kod ICD- 10	Rozpoznanie
C45.7	Międzybłoniak o innym umiejscowieniu
C45.9	Międzybłoniak o umiejscowieniu nieokreślonym

W utkaniu histologicznym międzybłoniaka występują komponenty nabłonka i mięsaka (PTOK 2021). W związku z tym ze względu na typ histologiczny wyróżniamy następujące postacie morfologiczne złośliwego międzybłoniaka płucnej:

- nabłonkowa (najczęstsza postać występująca u około 50-60% przypadków),
- włóknista, zwana również mięsakowatą (występująca u około 10-20% przypadków),
- mieszana (zawierająca elementy obu wyżej wymienionych postaci),
- niezróżnicowana (Szczeklik 2019).

Histologiczne podtypy złośliwego międzybłoniaka mają potwierdzone znaczenie prognostyczne (Krzakowski 2005, patrz rozdz. 2.1.4).

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Jako główną przyczynę międzybłoniaka wskazuje się kontakt z azbestem sprzed dziesięcioleci (od 20 do 40 lat) (Szczeklik 2019, NCCN 2021, Bibby 2016).

Azbest jest jednym z najważniejszych czynników rakotwórczych w miejscu pracy (GBD 2016). Narażenie na azbest stanowi ponad 80% przypadków międzybłoniaka i sprawia, że MPM jest chorobą, której można zapobiec (ESMO 2015). Poza narażeniem zawodowym (fabryki, budownictwo, przemysł wydobywczy), ludzie mogą być narażeni na działanie azbestu również podczas życia na obszarach, gdzie azbest występuje naturalnie, lub blisko fabryk, w których jest używany oraz podczas wadliwego usuwania elementów konstrukcyjnych zawierających azbest ze starych budynków (Neumann 2013, Noonan 2017).

Zaproponowano kilka mechanizmów patogenetycznych związanych z wystąpieniem narażenia na azbest:

- 1) podrażnienie płucnej włóknami azbestowymi prowadzące do blizny lub progresji do nowotworu,
- 2) penetracja komórek mezotelialnych przez włókna azbestowe, zakłócanie mitozy i generacja mutacji w DNA poprzez zmianę struktury chromosomów,
- 3) produkcja pod wpływem azbestu wolnych rodników tlenowych odpowiedzialnych za wewnątrzkomórkowe uszkodzenie DNA i zaburzenia mechanizmu naprawy,
- 4) zakłócenie pod wpływem azbestu wczesnej odpowiedzi protoonkogenów, co z kolei sprzyja nieprawidłowościom proliferacji komórek przez kinazy aktywowane mitogenami (MAP) i kinazy regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym (ERK) 1 i 2 ścieżki (Bianco 2018).

Kluczowym mechanizmem, przy pomocy którego azbest sprzyja karcynogenezie jest przewlekłe zapalenie (Carbone 2017). Wdychane włókna azbestu, nie mogąc być naturalnie usunięte, migrują do opłucnej, gdzie utrzymują się przez dłuższy czas, co w konsekwencji prowadzi do powtarzających się cykli uszkodzeń i napraw tkanki - procesów charakterystycznych dla przewlekłego procesu zapalnego (Bibby 2016). Azbest powoduje nekrotyczną śmierć komórek mezotelialnych i uwolnienie z ich jąder do przestrzeni zewnątrzkomórkowej białek o wysokiej ruchliwości z grupy 1 (HMGB1). W środowisku zewnątrzkomórkowym HMGB1 działa jako prototyp uszkodzenia, pobudzając komórki odpornościowe do wydzielania cytokin prozapalnych, które z kolei tworzą i utrzymują warunki sprzyjające rozwojowi nowotworu. Zewnątrzkomórkowy HMGB1 działa zatem jako „przełącznik molekularny”, za pomocą którego zapalenie wywołane azbestem napędza rozrost międzybłoniaka (Carbone 2017).

Wśród mniej rozpowszechnionych czynników ryzyka wymienia się:

- włókna mineralne inne niż azbest: erionit (minerał z soli podobny do azbestu)¹, fluoroedenit, balangreolit, nanorurki węglowe i inne,
- promieniowanie jonizujące,
- mutacje linii zarodkowej w genie BAP1²,
- mutacje somatyczne,
- małpi wirus SV 40 (NCCN 2021, Bibby 2016, ESMO 2015, Attanos 2018, Bianco 2018).

Przedstawione powyżej czynniki etiologiczne odpowiadają za niewielki odsetek międzybłoniaków. Po wykluczeniu guzów spowodowanych narażeniem na działanie azbestu, następną co do wielkości część stanowią międzybłoniaki spontaniczne, tj. idiopatyczne (Attanos 2018).

2.1.3 Rozpoznawanie

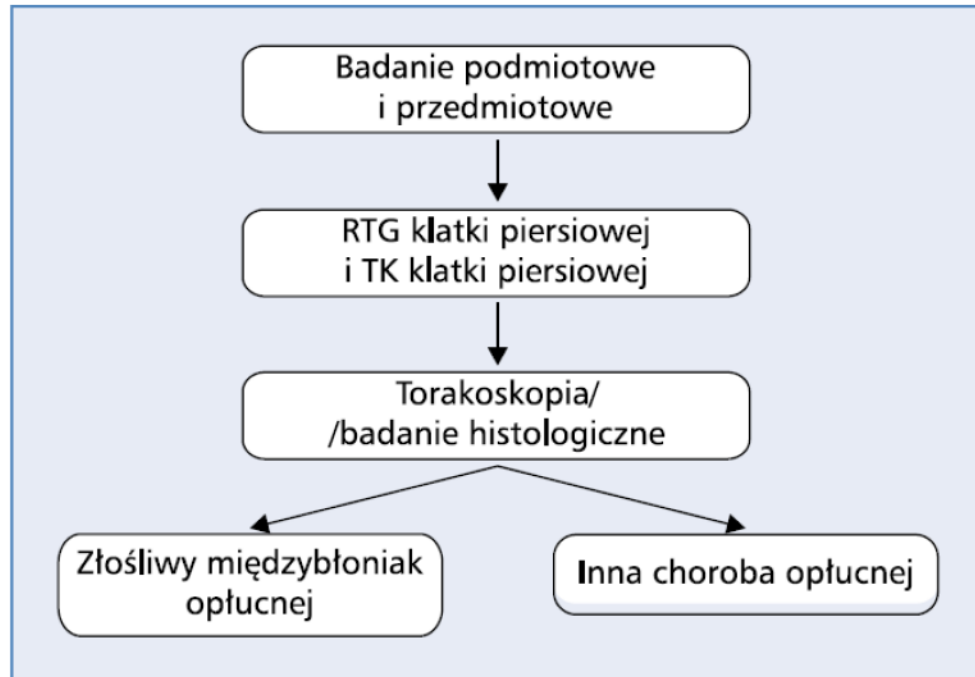
Diagnostyka międzybłoniaka płucnej obejmuje rozpoznanie zmian w opłucnej, potwierdzenie ich nowotworowego charakteru, różnicowanie z przerzutami innego nowotworu i ocenę zasięgu. W tym celu konieczna jest ścisła współpraca patologa, radiologa i klinicysty. Należy także uzyskać odpowiednią objętość materiału w celu przeprowadzenia badań immunohistochemicznych (IHC) z użyciem zestawu przeciwciał przeciwko swoistym markerom międzybłoniaka, które wykonuje się dodatkowo z uwagi na trudności diagnostyczne (PTOK 2021, Szczeklik 2019). U większości chorych międzybłoniak rozpoznawany jest w stadium zaawansowania miejscowego i regionalnego (przerzuty w odległych narządach występując względnie rzadko) (PTOK 2021), ze względu na niespecyficzną naturę objawów i opóźniony początek, co sprawia, że diagnoza MPM jest trudna (Bianco 2018).

¹ Zwiększoną zachorowalność na MPM zaobserwowano u chorych narażonych na erionit w Turcji.

² Gen w białku związanych z BRCA-1 (NCCN 2021).

Na poniższym schemacie przedstawiono zasady postępowania diagnostycznego w złośliwym międzybłoniaku płucnej zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r. (PTOK 2021).

Ryc. 1. Zasady postępowania diagnostycznego w złośliwym międzybłoniaku płucnej (PTOK 2021).



RTG - rentgenografia; TK - tomografia komputerowa

Badanie podmiotowe obejmuje wywiad w kierunku narażenia na działanie azbestu (patrz rozdz. 2.1.2) oraz objawów związanych z umiejscowieniem zmiany pierwotnej i miejscowym rozprzestrzenianiem się wzdłuż powierzchni płucnej (ból ściany klatki piersiowej, duszność, objawy zagrażającej tamponady serca). Badanie przedmiotowe polega na typowej ocenie stanu układu oddechowego i klatki piersiowej (PTOK 2021).

Badania obrazowe obejmują wykonanie rentgenografii (RTG) klatki piersiowej (ujawnia płyn w jamie płucnej w 95% przypadków oraz rozległe pogrubienie i guzki płucnej, często też naciekanie szczelin międzypłatowych) i tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej (Szczeklik 2019). Wynik konwencjonalnego RTG klatki piersiowej może stanowić jedynie podstawę podejrzenia międzybłoniaka. Badanie TK jest niezbędną metodą obrazowania międzybłoniaka, zwłaszcza w ocenie zasięgu i stopnia naciekania ściany klatki piersiowej oraz osierdzia i przepony (PTOK 2021).

Ustalenie rozpoznania z większą pewnością umożliwia obecnie postęp diagnostyki patomorfologicznej, w szczególności wprowadzenie metod IHC. Diagnostyka patomorfologiczna ma na celu (PTOK 2021):

- odróżnienie złośliwego międzybłoniaka od łagodnych rozrostów międzybłoniaka i innych nowotworów;
- określenie typu histologicznego (nabłonkowy, mieszany lub mięsakowaty).

Rozpoznanie ustala się na podstawie oceny histologicznej i badań IHC (poprzez ocenę swoistych białek w komórkach międzybłoniaka - kalretynina, wimentyna, cytokeratyna, mezotelina, trombomodulina, osteopontyna), z uwzględnieniem informacji klinicznych (PTOK 2021). Wycinek guza do badania histopatologicznego pobierany jest najczęściej za pomocą torakoskopii, podczas której można ocenić również miejscowy zasięg nowotworu (Szczeklik 2019). Podczas zabiegu należy pobrać kilka wycinków z podejrzanych zmian w opłucnej (PTOK 2021). W niektórych przypadkach zachodzi potrzeba wykonania otwartej biopsji chirurgicznej (minitorakotomia) (Szczeklik 2019).

Należy zaznaczyć, że międzybłoniaka opłucnej nie należy rozpoznawać wyłącznie na podstawie cytologicznego badania płynu wysiękowego lub materiału uzyskanego przy użyciu biopsji cienkoigłowej (PTOK 2021).

W ocenie zaawansowanego złośliwego międzybłoniaka opłucnej obowiązuje klasyfikacja *Union for International Cancer Control* (UICC) z 2017 r. Klasyfikacja opiera się na ocenie zmiany pierwotnej (cecha T), węzłów chłonnych (cecha N) oraz przerzutów w odległych narządach (patrz poniższe tabele). Umożliwia precyzyjne odróżnienie chorych kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego na podstawie charakterystyki cech T oraz N (Krzakowski 2005).

Tab. 3. Opis zmiany pierwotnej, węzłów chłonnych i przerzutów w złośliwym międzybłoniaku opłucnej zgodnie z klasyfikacją UICC TNM z 2017 r. (PTOK 2021).

Cecha	Charakterystyka
Guz pierwotny	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
T1	Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie z naciekaniem lub bez naciekania opłucnej trzewnej, śródpiersiowej, przeponowej
T2	Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> • naciekanie mięszu płuca • naciekanie mięśni przepony
T3	Guz potencjalnie resekcyjny; zajęcie opłucnej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> • naciekanie wewnętrznej powięzi klatki piersiowej • naciekanie tkanki tłuszczowej śródpiersia • pojedyncze ognisko wnikania w tkanki miękkie ściany klatki piersiowej • naciekanie osierdzia bez przekraczania jego pełnej grubości
T4	Guz technicznie nieresekcyjny; zajęcie opłucnej po jednej stronie z przynajmniej jedną spośród niżej wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> • rozlane lub wielogniskowe naciekanie tkanek miękkich ściany klatki piersiowej • naciekanie żebra • naciekanie przechodzące przez przeponę na otrzewną • naciekanie struktur śródpiersia • bezpośrednie naciekanie przeciwległej opłucnej

Cecha	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> naciekanie kręgosłupa naciekanie pełnej grubości osierdzia obecność komórek nowotworowych w płynie osierdziowym naciekanie mięśnia sercowego naciekanie splotu barkowego
Węzły chłonne	
NS	Przerzuty w węzłach chłonnych nie mogą być ocenione
N0	Nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych
N1	Przerzuty obecne w jednym lub wielu węzłach chłonnych wewnątrzplucnych, wnęki płuca lub węzłach chłonnych śródpiersia po tej samej stronie
N2	Przerzuty obecne w węzłach chłonnych po stronie przeciwnej, nadobojczykowych i/lub okolicy mięśni pochyłych po tej samej lub przeciwnej stronie
Przerzuty	
M0	Przerzuty w odległych narządach nieobecne
M1	Przerzuty w odległych narządach obecne

UICC - Union for International Cancer Control; TNM - Tumor, Node, Metastasis.

Tab. 4. Stopnie zaawansowania złośliwego międzybłoniaka płucnej wg klasyfikacji UICC TNM z 2017 r. (PTOK 2021)

Stopień	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2, T3	N0	M0
II	T1, T2	N1	M0
IIA	T3	N1	M0
IIIB	T1, T2, T3 T4	N2 Każde	M0 M0
IV	Każde	Każde	M1

UICC - Union for International Cancer Control; TNM - Tumor, Node, Metastasis.

Złośliwy międzybłoniak płucnej jest najpowszechniejszym typem i jedynym międzybłoniakiem, który ma formalny system stopniowania (patrz wyżej). System oceny zaawansowania złośliwego międzybłoniaka płucnej grupuje nowotwór na etapy pomagające lekarzom określić rokowanie danego chorego, a w leczeniu - do określenia czy nowotwór kwalifikuje się lub nie do resekcji, tzn. czy widoczny guz można usunąć operacyjnie. W większości przypadków międzybłoniaki w stadium I i II oraz niektóre w stadium III mogą być resekcyjne (ACS 2018).

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Obraz kliniczny

Złośliwy międzybłoniak płucnej początkowo rozwija się wolno i często bezobjawowo, a pojawienie się objawów, wskazuje na zaawansowanie choroby (Krzakowski 2005).

U większości pacjentów z międzybłoniakiem opłucnej występuje ból w klatce piersiowej i duszność (Bianco 2018, Bibby 2016, Szczeklik 2016), która pojawia się w wyniku gromadzenia płynu w opłucnej (wysięk opłucnowy) (Bibby 2016).

W bardziej zaawansowanych stadiach występuje zniekształcenie i unieruchomienie klatki piersiowej po stronie guza (Szczeklik 2019). Wśród typowych objawów międzybłoniaka wymienia się również zmęczenie, złe samopoczucie, gorączkę, nocne poty, czy ogólne wyniszczenie organizmu (Bianco 2018, BTS 2018, van Zandwijk 2013, Bibby 2016).

Kacheksja (wyniszczenie organizmu) jest jednym z najbardziej wyniszczających i zagrażających życiu aspektom nowotworu. Kacheksja związana z anoreksją, zanikiem tkanki tłuszczowej i mięśniowej, stresem psychicznym i niższą jakością życia powstaje ze złożonej interakcji między nowotworem, a organizmem chorego. Proces ten obejmuje produkcję cytokin, uwalnianie czynnika mobilizującego lipidy (LMF, ang. *lipid mobilizing factor*) i czynnika indukującego proteolizę (PIF, *proteolysis-inducing factor*) oraz zmiany w metabolizmie (Inui 2002).

Objawy międzybłoniaka i wyniki kliniczne są jednak na ogół niespecyficzne i mogą przypominać objawy innych chorób. Objawy mogą być związane z zajęciem opłucnej po tej samej stronie ciała, rozprzestrzenianiem się w obrębie klatki piersiowej, rozprzestrzenianiem w poprzek przepony, odległymi przerzutami i zaburzeniami związanymi ze zmienioną odpowiedzią układu odpornościowego na chorobę nowotworową (Bianco 2018).

W badaniu morfologicznym krwi można zaobserwować trombocytozę (zwiększenie liczby płytek krwi), hypoalbuminemię (niskie stężenia albumin), podwyższoną szybkość sedymentacji erytrocytów czy niedokrwistość (Bianco 2018).

Do objawów najczęściej stwierdzanych w badaniach obrazowych należą (PTOK 2021):

- pogrubienie opłucnej;
- guzowata masa na powierzchni opłucnej;
- wysięk opłucnowy;
- naciekanie ściany klatki piersiowej;
- naciekanie osierdza;
- naciekanie przepony.

Przebieg naturalny

Nowotwór ma agresywny przebieg, dominuje naciekanie miejscowe na ściany klatki piersiowej, płuco i śródpiersie (Szczeklik 2019).

W miarę postępu choroby dochodzi do zmniejszenia wysięku opłucnowego, będącego wynikiem interwencji medycznej lub inwazji guza do jamy opłucnej. Choroba rozprzestrzenia się wokół powierzchni opłucnej, co powoduje duszność w wyniku ograniczonego ruchu oddechowego i zamknięcia płuc przez rosnący guz (Bibby 2016). Ból klatki piersiowej jest powszechny i wieloczynnikowy w MPM. Pogarsza się wraz z postępowaniem choroby, zwłaszcza jeśli doszło do zajęcia ściany klatki piersiowej. Zgłaszano również ból kości, wtórny do inwazji żeber lub ból neuropatyczny (Bianco 2018). Ból opłucnowy

występuje rzadziej, ale może wystąpić w przypadku podrażnienia opłucnej ściennej - zewnętrznej części błony opłucnej wyściełającej wewnętrzną powierzchnię jamy klatki piersiowej (Bibby 2016).

Złośliwy międzybłoniak opłucnej rozwija się początkowo po jednej stronie ciała (jednostronnie). Naciekanie nowotworu na sąsiadujące tkanki, może skutkować rozwojem zespołu żyły głównej górnej, pojawieniem się wysięku osierdziowego z możliwą następczą tamponadą serca, uciskiem rdzenia kręgowego, a także zajęciem tkanki podskórnej (Appleton 2017, Seligson 2017, MayoClinic 2020). W miarę postępu choroby MPM może rozprzestrzeniać się do jamy opłucnej i otrzewnej po przeciwnej stronie ciała (ESMO 2015, Bianco 2018). MPM prawdopodobnie rozwija się lokalnie, a przerzuty odległe występują tylko u pacjentów z zaawansowaną chorobą. W porównaniu z rakiem płuca przerzuty odległe występują rzadziej u pacjentów z zaawansowaną MPM (Bianco 2018).

Rokowanie

Większość chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej umiera w ciągu kilku lat z powodu miejscowego zaawansowania nowotworu lub powikłań narządowych; rzadziej przyczyną zgonu są przerzuty odległe. Mediana czasu przeżycia w zależności od zaawansowania choroby wynosi 4-18 miesięcy (Szczeklik 2019).

Większość chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej umiera w ciągu kilku lat z powodu miejscowego postępu nowotworu lub powikłań; rzadziej przyczyną zgonu są przerzuty w odległych narządach. Mediana czasu przeżycia w zależności od zasięgu choroby wynosi 4-18 miesięcy (Szczeklik 2019).

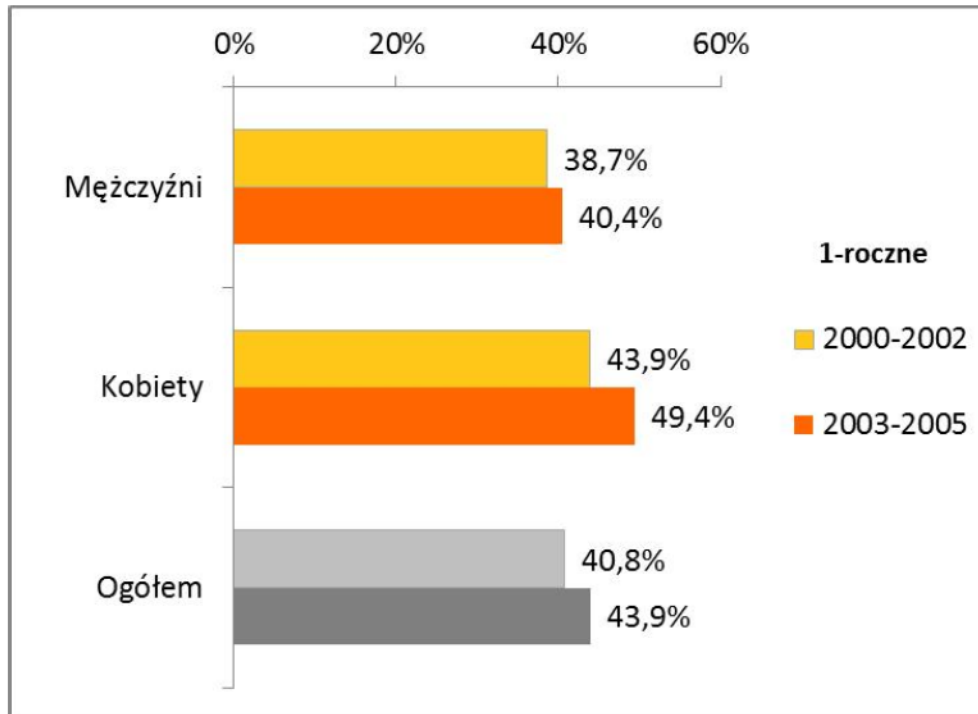
Mediana czasu przeżycia chorych z rozpoznaniem międzybłoniaka opłucnej różni się w zależności od typu morfologicznego (typy morfologiczne międzybłoniaka opłucnej - patrz rozdz. 2.1.1). Najlepszym rokowaniem z medianą czasu przeżycia około 17 miesięcy charakteryzuje się typ nabłonkowy, a najgorszym z medianą czasu przeżycia nie przekraczającą 6 miesięcy - typ mięsakowy. Pośrednie rokowanie dotyczy chorych na międzybłoniaka mieszanego - mediana czasu przeżycia wynosi około 12 miesięcy (Krzakowski 2005).

W przebiegu złośliwego międzybłoniaka opłucnej na rokowanie wpływa wiele czynników, które zależne są od cech osobniczych chorego oraz cech nowotworu. Do czynników pierwszej grupy mających pozytywny wpływ należy wiek poniżej 55. r.ż., stopień sprawności 0 lub 1, płeć żeńska, ubytek masy ciała nie większy niż 10% wartości należnej oraz prawidłowe wartości liczby krwinek białych i płytek krwi. Korzystny wpływ rokowniczy mogą mieć również czynniki zależące od nowotworu, tj. niski stopień zaawansowania (stopień I i prawdopodobnie stopień II), typ nabłonkowy oraz nieobecność komórek międzybłoniaka w płynie z jamy opłucnej (Krzakowski 2005). Niektóre czynniki prognostyczne mają zastosowanie wyłącznie do celów badań klinicznych (obniżone stężenie hemoglobiny, podwyższone stężenia leukocytów, płytek krwi oraz LDH) (Neumann 2013).

Rokowanie jest szczególnie złe w zaawansowanych postaciach nowotworu, u chorych w złym stanie sprawności, z ubytkiem masy ciała i w starszym wieku (Szczeklik 2019). Jedynie 12% chorych z negatywnymi czynnikami prognostycznymi żyje ponad rok (Neumann 2013).

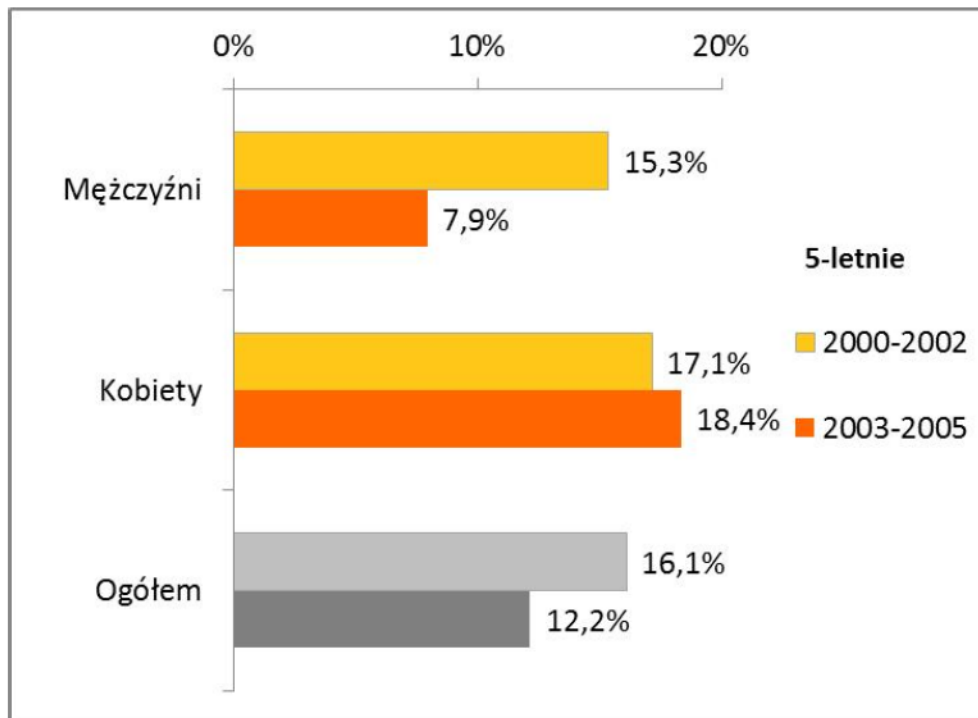
Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano międzybłoniaka płucnej w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 38,7% u mężczyzn i 43,9% u kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych uległ nieznacznej poprawie wśród mężczyzn do 40,4%, wśród kobiet do 49,4% (KRN, patrz wykres poniżej).

Ryc. 2. Wskaźniki 1-roczych przeżyć względnych u chorych na międzybłoniaka płucnej w Polsce (KRN).



Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z międzybłoniakiem płucnej w ciągu pierwszej dekady XXI wynosiły u mężczyzn 15,3% w latach 2000-2002 i 7,9% w latach 2003-2005; u kobiet 17,1% w latach 2000-2002 i 18,4% w latach 2003-2005 (KRN, patrz wykres poniżej).

Ryc. 3. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na międzybłoniaka płucnej w Polsce (KRN).



2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Międzybłoniak płucnej jest rzadkim nowotworem (Szczeklik 2019, Kowalski 2011) i spełnia definicję choroby sieroczej (rzadkiej) *European Medicines Agency* (EMA), która jest zdefiniowana jako choroba zagrażająca życiu, chronicznie wyniszczająca, dotycząca nie więcej niż 5 osób w przeliczeniu na 10 000 (EMA Orphan). Surowe wskaźniki zachorowalności na złośliwego międzybłoniaka płucnej w dużej części Europy mieszczą się bowiem w przedziale 10-20 przypadków na 1 000 000 (Robinson 2012).

Większość danych epidemiologicznych, w tym dane *Global Cancer Observatory* i Krajowego Rejestru Nowotworów, przedstawiają dane dotyczące międzybłoniaka, a więc poza międzybłoniakiem płucnej uwzględniają również inne typy międzybłoniaka, m. in. otrzewnej czy osierdzia (patrz rozdz. 2.1.1). Zgodnie z danymi literaturowymi międzybłoniak płucnej stanowi około 80-90% przypadków międzybłoniaka (Molinari Mesothelioma, Neumann 2013, Robinson 2012, NCCN 2021).

Zgodnie z danymi opublikowanymi na stronie internetowej ORPHANET współczynnik chorobowości na międzybłoniaka na świecie wynosi 1-9/100 000 (Orphanet). Według danych *The Global Cancer Observatory* z 2020 r., roczną chorobowość międzybłoniaka na świecie oszacowano na 18 969 osób, w tym 8 488 osób w Europie (GLOBOCAN 2020). Przy założeniu, że międzybłoniak płucnej stanowi ok. 85% wszystkich przypadków międzybłoniaka (uśredniona wartość na podstawie danych literaturowych; patrz powyżej), chorobowość

można oszacować na ok. 16,1 tys. osób na świecie i ok. 7,2 tys. osób w Europie. W Polsce w 2020 r. chorobowość międzybłoniaka oszacowano na 308 osób (GLOBOCAN 2020), co daje ok. 262 osoby z międzybłoniakiem płucnej, przy założeniu, że ten typ nowotworu stanowi ok. 85% wszystkich międzybłoniaków. W porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi, roczna chorobowość jedynie dla trzech innych nowotworów (tj. nowotworu pochwy, nowotworu nosogardła i mięsaka Kaposiego) jest niższa niż chorobowość międzybłoniaka (GLOBOCAN 2020).

Zgodnie z *The Global Cancer Observatory*, w 2020 r. odnotowano 30 870 nowych przypadków międzybłoniaka na świecie, w tym 13 648 w Europie oraz 26 278 zgonów z powodu międzybłoniaka na świecie, w tym 11 820 w Europie. W 2020 r. współczynniki zachorowalności i śmiertelności (w przeliczeniu na 100 000 osób) dla międzybłoniaka były największe w północnej Europie. Na świecie w porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi, międzybłoniak zajmuje przedostatnie miejsce (na 33 miejsc) pod względem liczby zachorowań oraz 26. miejsce pod względem liczby zgonów (GLOBOCAN 2020).

W Polsce, zgodnie z danymi *The Global Cancer Observatory*, roczną zachorowalność na międzybłoniaka oszacowano na 464 nowe przypadki, a roczna śmiertelność na 432 zgony, co stanowi odpowiedni 0,23% zachorowań i 0,36% zgonów na wszystkie nowotwory złośliwe. W porównaniu z innymi nowotworami, międzybłoniak zajmuje odpowiednio 31. i 25. miejsce pod względem liczby zachorowań i liczby zgonów (GLOBOCAN 2020).

Międzybłoniak powoduje ok. 0,2% zgonów nowotworowych. Liczba zgonów z powodu międzybłoniaka wyniosła w 2018 r. 326, z czego 220 u mężczyzn i 106 u kobiet (KRN).

Ze względu na brak danych dotyczących zapadalności i śmiertelności z powodu międzybłoniaka płucnej (C45.0), liczbę zachorowań i liczbę zgonów oszacowano przy założeniu, że międzybłoniak płucnej stanowi ok. 85% przypadków międzybłoniaka (uśredniona wartość na podstawie danych literaturowych: Molinari Mesothelioma, Neumann 2013, Robinson 2012, NCCN 2021).

W poniższej tabeli zestawiono liczby zachorowań i zgonów na międzybłoniaka i międzybłoniaka płucnej w latach 1999-2018 na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów.

Tab. 5. Liczby zachorowań i liczby zgonów na międzybłoniaka i międzybłoniaka płucnej w latach 1999-2018 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN).

Rok	Liczba zachorowań		Liczba zgonów	
	Międzybłoniak	Międzybłoniak płucnej	Międzybłoniak	Międzybłoniak płucnej
1999	132	112	58	49
2000	111	94	70	60
2001	131	111	83	71
2002	136	116	85	72
2003	178	151	88	75
2004	182	155	73	62
2005	178	151	93	79

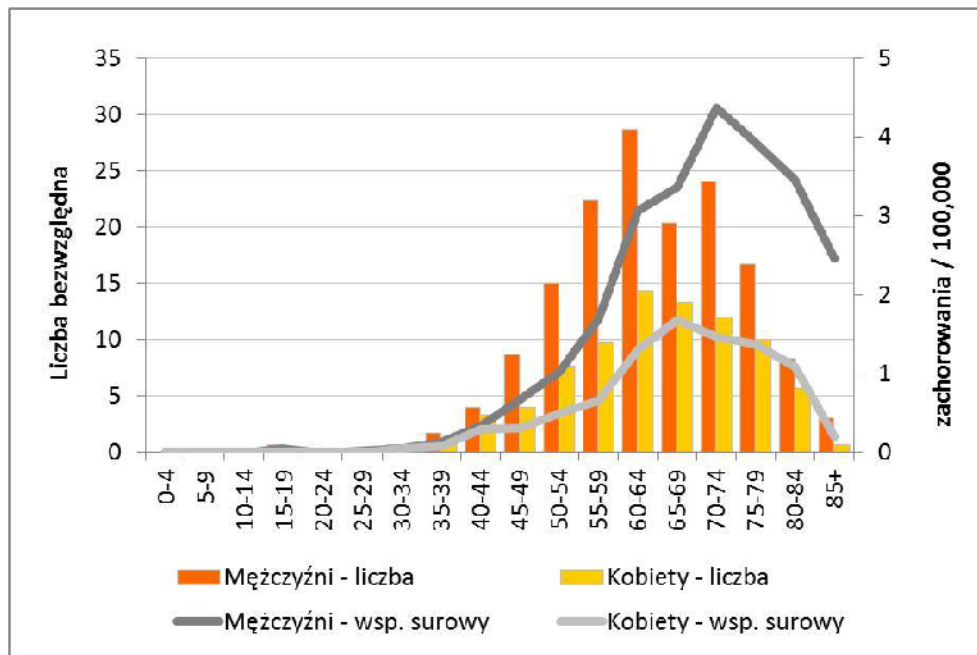
Rok	Liczba zachorowań		Liczba zgonów	
	Międzybłoniak	Międzybłoniak opłucnej	Międzybłoniak	Międzybłoniak opłucnej
2006	195	166	115	98
2007	213	181	144	122
2008	189	161	148	126
2009	255	217	169	144
2010	266	226	190	162
2011	260	221	195	166
2012	299	254	222	189
2013	326	277	286	243
2014	297	252	302	257
2015	320	272	313	266
2016	317	269	306	260
2017	326	277	305	259
2018	272	231	326	277

Złośliwy międzybłoniak opłucnej częściej dotyka mężczyzn niż kobiety, ze względu na większe prawdopodobieństwo narażenia zawodowego mężczyzn na azbest w budownictwie (ESMO 2015, Bibby 2016, NCCN 2021). Mężczyźni chorują 3 do 5 razy częściej niż kobiety (Szczeklik 2019).

Zgodnie z danymi *National Cancer Database* w Stanach Zjednoczonych w latach 2004-2013 MPM występował częściej u mężczyzn niż u kobiet (76,1%-87,4% zdiagnozowanych przypadków) (Saddoughi 2018). Dane *European Thoracic Oncology Platform* (ETOP) wskazują, że do maja 2019 r. zidentyfikowano 497 chorych z międzybłoniakiem opłucnej w latach 1999-2018, z czego 84% stanowili mężczyźni. Z kolei wg danych *European Society of Thoracic Surgeons* (ESTS) mężczyźni stanowili 71% spośród 2 269 chorych z MPM w latach 1989-2019 (Opitz 2019). Polskie dane KRN również wskazują na wysoki odsetek mężczyzn z międzybłoniakiem opłucnej wśród wszystkich chorych (w 2018 r. ok. 70% wszystkich zachorowań oraz 67% wszystkich zgonów).

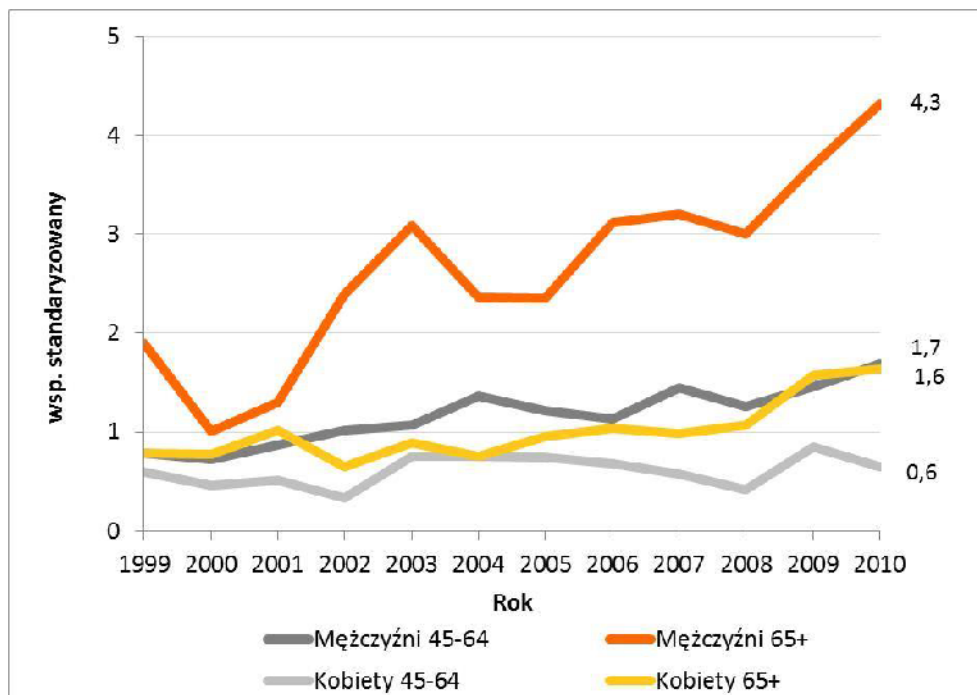
Średni wiek w momencie rozpoznania międzybłoniaka opłucnej wynosi około 60 lat (Szczeklik 2019). Zgodnie z danymi KRN liczba zachorowań na międzybłoniaka wzrasta po 50 r. ż., przy czym około 60% zachorowań u obu płci notuje się między 55 a 74 r.ż. Ryzyko zachorowania na międzybłoniaka opłucnej wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum u mężczyzn w ósmej dekadzie życia, u kobiet w siódmej dekadzie życia (KRN).

Ryc. 4. Zachorowalność na międzybłoniaka w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (KRN).



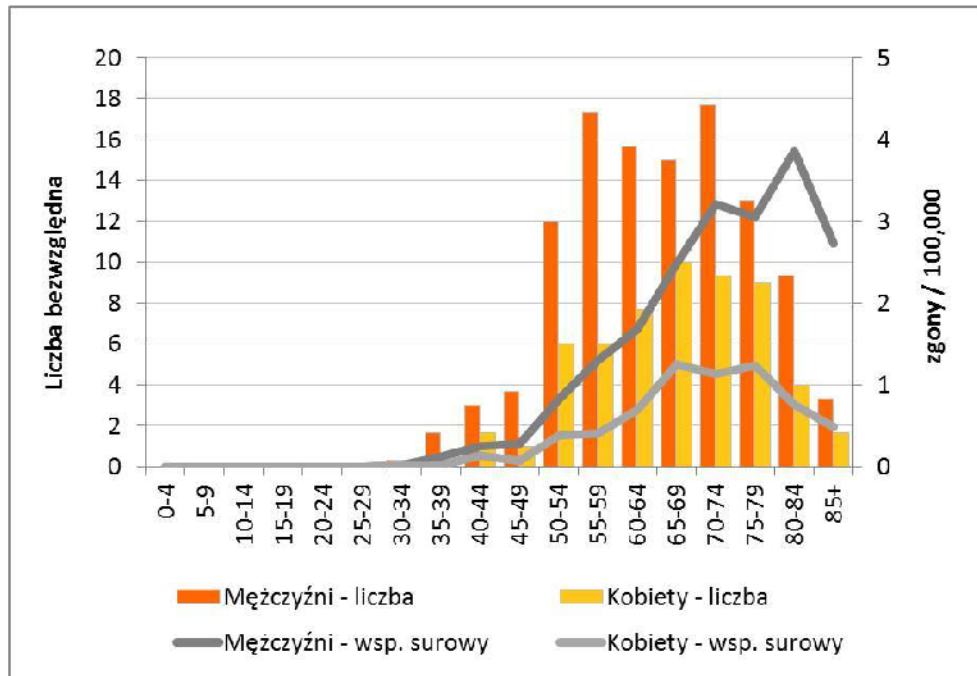
Zachorowalność na międzybłoniaka płucnej wykazuje tendencję rosnącą, we wszystkich grupach wiekowych, z wyjątkiem kobiet w średnim wieku (KRN).

Ryc. 5. Trendy zachorowalności na międzybłoniaka w Polsce w latach 1999-2010 w wybranych grupach wieku (KRN).



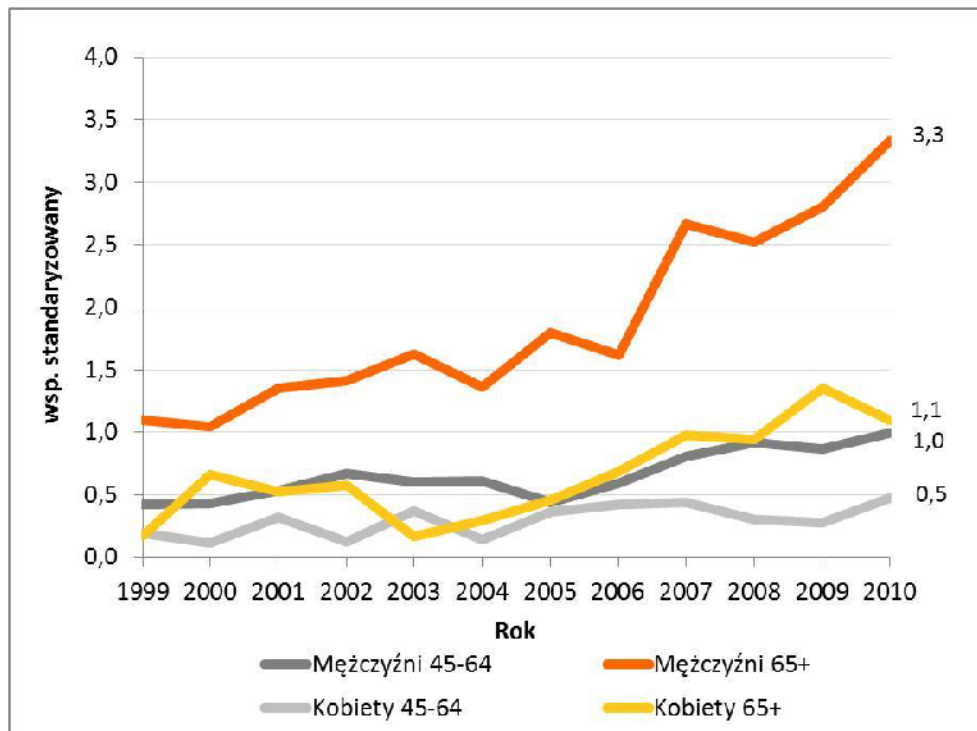
Zgodnie z danymi KRN większość zgonów z powodu międzyzłoniaka występuje u mężczyzn po 50 roku życia, u kobiet po 65 roku życia (około 15% zgonów odnotowano w młodszym wieku). Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia (KRN; patrz poniższy rysunek).

Tab. 6. Umieralność na międzyzłoniaka w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (KRN).



Wzrost umieralności utrzymuje się do połowy lat 60. XX wieku u obu płci. U mężczyzn umieralność z powodu międzyzłoniaka największą dynamikę wykazywała w najstarszej grupie wiekowej (po 65 roku życia). W pozostałych grupach wiekowych również widoczny jest wzrost umieralności (KRN).

Tab. 7 Trendy umieralności na międzyzłoniaka w Polsce w latach 1999-2010 w wybranych grupach wieku (KRN).



Obciążenie chorobą

Złośliwy międzyzłoniak płucnej jest powszechnie uważany za nowotwór zawodowy. W Wielkiej Brytanii ponad 90% przypadków jest spowodowanych narażeniem na działanie azbestu w miejscu pracy (Cancer Research).

MPM jest generalnie chorobą nieuleczalną, szacuje się, że 90-94% pacjentów umiera w ciągu 5 lat od momentu diagnozy (NCCN 2021). Jest często rozpoznawany w zaawansowanym stadium, kiedy leczenie operacyjne nie jest już zalecaną opcją leczenia. Wyniki amerykańskiego rejestru SEER, przeprowadzonego w populacji chorych ze złośliwym międzyzłoniakiem zdiagnozowanych w latach 2005-2009, wskazują, że mediana przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) u chorych, którzy otrzymali jakąkolwiek chemioterapię wynosiła ok. 12 miesięcy, natomiast u chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii z powodu słabego stanu zdrowia lub z wyboru jedynie 4 miesiące (Beebe-Dimmer 2016). Zgodnie z danymi literaturowymi, mniej niż połowa chorych (22%-45%) z nowo zdiagnozowanych złośliwym międzyzłoniakiem otrzymuje terapię systemową (Baas 2020, Enewold 2017, Beebe-Dimmer 2016, Daumont 2019, Kovac 2012).

W momencie rozpoznania większość pacjentów ma chorobę zaawansowaną, co wiąże się z dużym obciążeniem objawami charakteryzującymi się umiarkowanym lub silnym bólem w klatce piersiowej, zmęczeniem, dusznością, utratą apetytu i bezsennością (Mercadante 2016). Utrzymujący się ból w klatce piersiowej, kaszel i duszności często są trudne do opanowania i skutkują utratą aktywności fizycznej. Dodatkowo, świadomość śmiertelnego charakteru MPM i nieprzewidywalnego przebiegu tej choroby może powodować poważny

stres emocjonalny u chorych, co może z kolei przyczyniać się do złego stanu zarówno fizycznego, jak i psychicznego (Bibby 2016).

Badania przeprowadzone w populacji chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia wskazują na znaczny spadek jakości życia w porównaniu do populacji chorych w pełnym zdrowiu (Arnold 2015). Największy wpływ na jakość życia obserwuje się w zakresie funkcjonowania, tj. zdolności do angażowania się w życie codzienne i czynności społeczne, oraz samopoczucia emocjonalnego (Bottomley 2006, Arnold 2015).

Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)

Do opisu obciążenia chorobą (GBD, ang. *Global Burden Disease*) wykorzystano wskaźnik DALYs, tj. lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*), który obliczany jest jako suma lat życia utraconych z powodu niepełnosprawności dla osób żyjących z daną chorobą lub jej konsekwencjami (YLDs, ang. *Years Lost due to Disability*) oraz lat życia utraconych z powodu przedwczesnej umieralności w populacji (YLLs, ang. *Years of Life Lost*). Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu (WHO DALY).

Według danych *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) dotyczących globalnych obciążeń chorobami międzybłoniak przyczynił się w 2019 r. w Polsce do utraty 6 635,11 lat życia w pełnym zdrowiu, co stanowiło 0,052% wszystkich DALY utraconych w wyniku wszystkich chorób w Polsce (IHME 2019). Dane IHME przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 8. Obciążenie międzybłoniakiem w Polsce w 2019 r. - DALY, YLD, YLL (liczba/współczynnik na 100 000 osób) (IHME 2019).

DALY	YLL	YLD
6 635,11 (17,26)	6 537,24 (17,01)	97,87 (0,25)

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Głównym celem leczenia międzybłoniaka płucnej jest wydłużenie życia oraz poprawa jakości życia chorych (Neumann 2013).

Postępowanie w przypadku leczenia złośliwego międzybłoniaka płucnej obejmuje: leczenie chirurgiczne, radioterapię i/lub chemioterapię.

Leczenie chirurgiczne

Do leczenia chirurgicznego kwalifikują się chorzy ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej w stadium I-IIIa. Nie zaleca się wykonywania zabiegów chirurgicznych u chorych w stadium IIIB lub IV bez względu na typ histologiczny nowotworu (NCCN 2021).

Kwalifikacja chorych do radykalnego leczenia chirurgicznego obejmuje ocenę stanu sprawności, zasięgu nowotworu i współwystępowania innych chorób (w szczególności chorób sercowo-naczyniowych). Przed ewentualnym zakwalifikowaniem do radykalnego leczenia konieczne jest wykonanie mediastinoskopii (PTOK 2021).

Doszczędność resekcji chirurgicznej można osiągnąć za pomocą (PTOK 2021, NCCN 2021):

- pneumotomii zewnątrzopłucnowej (EPP, *external pneumonectomy*; wycięcie płuca oraz opłucnej płucnej i ściennej) oraz usunięcia połowy przepony i osierdzia z ich rekonstrukcją;
- pleurektomii i dekortykacji (P/D, znana również jako całkowita pleurektomia, operacja oszczędzająca płuca/resekcja z oszczędzeniem płuca [ang. *lung-sparing surgery*]) - usunięcie opłucnej z wycięciem lub bez wycięcia części przepony i osierdzia (alternatywnie).

Wybór metody leczenia chirurgicznego jest przedmiotem kontrowersji. Pneumonektomia zewnątrzopłucnowa wydaje się bardziej uzasadniona u chorych z mniejszym ryzykiem nawrotu oraz z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności i nieobecnością innych chorób o istotnym znaczeniu klinicznym, ale jest postępowaniem znacznie bardziej obciążającym (PTOK 2021).

Celem leczenia chirurgicznego jest cytoredukcyjna operacja mająca na celu uzyskanie makroskopowej całkowitej resekcji poprzez usunięcie wszystkich widocznych lub wyczuwalnych guzów. Jeśli makroskopowa resekcja całkowita nie jest możliwa (np. u chorych z wieloma miejscami naciekania ściany klatki piersiowej) należy przerwać leczenie. Leczenie chirurgiczne może być jednak kontynuowane, kiedy jest możliwość usunięcia większości guza, aby ułatwić postępowanie pooperacyjne (NCCN 2021).

U części chorych poddanych radykalnej resekcji stosuje się uzupełniającą chemioterapię i radioterapię, ale wartość tych metod nie została dotychczas jednoznacznie zweryfikowana (PTOK 2021).

W leczeniu paliatywnym mającym na celu zapobieganie gromadzeniu się wysięku nowotworowego (płynu w jamie opłucnej) stosuje się pleurektomię lub pleurodezę (podanie środków powodujących zarosnięcie jamy opłucnej) (PTOK 2021, Szczeklik 2019). Stosuje się m. in.: talk (najskuteczniejszy), antybiotyki (doksycyklina, tetracyklina) oraz leki cytotoksyczne (doksorubicyna, bleomycyna) (Szczeklik 2019).

Wyniki badania z losowym doбором chorych wykazały lepszą miejscową kontrolę wysięku w jamie opłucnej po zastosowaniu pleurektomii wideotorakoskopowej, ale postępowanie to nie ma wpływu na czas całkowitego przeżycia (PTOK 2021)

Radioterapia

W leczeniu międzybłoniaka radioterapię stosuje się:

- jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego u chorych w stadiach I-III (radioterapia pooperacyjna), przy czym u niektórych w skojarzeniu z chemioterapią;
- ze wskazań paliatywnych w celu zmniejszenia objawów związanych z miejscowym szerzeniem się nowotworu (PTOK 2021).

Rozwój technik radioterapii, a zwłaszcza wprowadzenie promieniowania z modulacją intensywności dawki (IMRT, ang. *intensity modulated radiation therapy*), zwiększył precyzję i bezpieczeństwo leczenia oraz umożliwił stosowanie wyższych dawek. Doprowadziło to do zmniejszenia ryzyka nawrotu miejscowego nowotworu po leczeniu chirurgicznym i nieznacznej poprawy wskaźników przeżycia (PTOK 2021).

Zastosowanie nowoczesnej radioterapii można rozważyć w ramach leczenia skojarzonego (pooperacyjna radioterapia oraz chemioterapia) (PTOK 2021).

Stosowanie samej radioterapii nie jest zalecane u chorych z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej (NCCN 2021).

Chemioterapia

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej samą chemioterapię można zastosować u chorych w dobrym stanie zdrowia (stan sprawności 0-2, NCCN 2021), u których można przeprowadzić obiektywną ocenę odpowiedzi (PTOK 2021), którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub odmówili operacji oraz u chorych w stadium klinicznym IIIB lub IV, bez względu na typ histologiczny (NCCN 2021).

U części chorych otrzymujących chemioterapię można uzyskać regresję guza, ale na ogół jest ona niepełna i krótkotrwała. Do leków cytotoksycznych stosowanych u chorych na międzybłoniaka opłucnej należą (Szczeklik 2019):

- antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna),
- pochodne platyny (cisplatyna, karboplatyna),
- antymetabolity (metotreksat, gemcytabina, pemetreksed).

Obecnie najbardziej aktywnym schematem wydaje się skojarzenie pemetreksedu z cisplatyną (Szczeklik 2019).

Wyniki badań z losowym doborem chorych wskazują, że dodanie leków antyangiogennych, tj. bewacyzumabu lub nintenanibu, zwiększa skuteczność chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny i pemetreksedu (PTOK 2021). Bewacyzumab w połączeniu z pemetreksedem i cisplatyną jest również zalecany w wytycznych NCCN z 2021 r. u chorych z MPM kwalifikujących się do terapii bewacyzumabem, tj. bez niekontrolowanego nadciśnienia, ryzyka krwawienia i chorób sercowo-naczyniowych (NCCN 2021).

W I linii leczenia złośliwego międzybłoniaka stosowane mogą być również następujące schematy: pemetreksed w połączeniu z karboplatyną (zalecany w szczególności u chorych w słabym stanie zdrowia i/lub chorobami współistniejącymi) lub gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (u chorych, którzy nie mogą przyjmować pemetreksedu) (NCCN 2021).

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, tj. wytyczne NCCN z 2021 r. (NCCN 2021) i NCI z 2021 r. (NCI 2021) wymieniają również możliwości zastosowania w I linii leczenia MPM niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące terapii w II i kolejnych liniach leczenia. Najnowsze badania wskazują na możliwość zastosowania pembrolizumabu lub niwolumabu z lub bez ipilimumabu (NCCN 2021). Wybrani chorzy (dobry stan sprawności, brak utrwalonych następstw wcześniejszego leczenia) mogą odnieść krótkotrwałą korzyść z zastosowania winorelbiny, doksorubicyny lub gemcytabiny (PTOK 2021). Wytyczne NCCN z 2021 r. uwzględniają również zastosowanie pemetreksedu w II linii leczenia (jeśli nie był podawany w I linii) oraz rozważenie ponownego zastosowania tej samej terapii, jeśli w momencie przerwania wstępnej chemioterapii wystąpiła dobra i trwała odpowiedź na leczenie (NCCN 2021).

Ocena odpowiedzi na chemioterapię wymaga stosowania zmodyfikowanych kryteriów RECIST³, co wynika z płaszczyznowego charakteru zmian w międzybłoniaku i częstego współwystępowania wysięku w jamie opłucnej (PTOK 2021).

U chorych, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii, uzasadnione jest postępowanie objawowe (PTOK 2021). Najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. *best supportive care*) jest zalecana u chorych w stanie sprawności 3-4 (NCCN 2021).

W zależności od założonego leczenia obserwacja chorych obejmuje badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz ze względu na duże ryzyko nawrotu miejscowego TK klatki piersiowej (PTOK 2021).

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nieoperacyjnego międzybłoniaka opłucnej:

- wytyczne polskie:
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2021 r. (PTOK 2021);
- wytyczne zagraniczne:
 - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2021),
 - *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021),
 - *European Respiratory Society, European Society of Thoracic Surgeons, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Society for Radiotherapy and Oncology* z 2020 r. (ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020)
 - *British Thoracic Society* z 2018 r. (BTS 2018),
 - *American Society of Clinical Oncology* z 2018 r. (ASCO 2018),
 - *European Society for Medical Oncology* z 2015 r. (ESMO 2015).

Autorzy polskich i międzynarodowych wytycznych jako standardową opcję leczenia chorych z międzybłoniakiem opłucnej wskazują połączenie pemetreksedu z cisplatyną (w wytycznych NCCN 2021, BTS 2018, ASCO 2018, ESMO 2015 również w połączeniu z karboplatyną). Wśród pozostałych opcji leczenia międzybłoniaka opłucnej wytyczne wymieniają: pemetreksed w połączeniu z cisplatyną/karboplatyną i bewacyzumabem (PTOK 2021, NCCN 2021, NCI 2021, ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020, ASCO 2018, BTS 2018) lub nintenanibem (PTOK 2021), raltitreksed w połączeniu z cisplatyną (BTS 2018, ESMO 2015), gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną, pemetreksed, czy winorelbinę (NCCN 2021).

³ Kryteria RECIST - standard oceny odpowiedzi w badaniach klinicznych, uwzględniają 4 możliwe odpowiedzi na leczenie: całkowita odpowiedź (CR, ang. *complete response*), częściowa odpowiedź (PR, ang. *partial response*), stabilizacja choroby (SD, ang. *stable disease*) i progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*) (Płuzański 2014).

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem wymieniany jest w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, tj. w wytycznych PTOK z 2021 (PTOK 2021), NCCN z 2021 r. (NCCN 2021) i NCI z 2021 r. (NCI 2021).

Pozostałe wytyczne (ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020, ASCO 2018, BTS 2018 i ESMO 2015) nie uwzględniają analizowanej interwencji, tj. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w leczeniu pierwszej linii złośliwego międzybłoniaka płucnej, ze względu na publikację przed rejestracją leku w analizowanym wskazaniu w 2021 r.

Tab. 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2021)	<p>U chorych niekwalifikujących się do resekcji (szczególnie z typem nabłonkowym) pod wpływem paliatywnej chemioterapii uzyskuje się umiarkowane wydłużenie czasu przeżycia i okresowe zmniejszenie dolegliwości. Do leczenia kwalifikują się jedynie chorzy w dobrym stanie sprawności, u których można przeprowadzić obiektywną ocenę odpowiedzi.</p> <p>Największą skuteczność w międzybłoniaku wykazują niektóre antymetabolity (pemetreksed, gemcytabina i raltitreksed) oraz cisplatyna, doksorubicyna i winorelbina. Najbardziej skuteczny jest schemat złożony z cisplatyny (75 mg/m²) i pemetreksedu (500 mg/m²) – oba leki w 1. dniu cyklu powtarzanego co 3 tygodnie.</p> <p>Wybrani chorzy (dobry stan sprawności, brak utrwalonych następstw wcześniejszego leczenia) mogą odnieść krótkotrwałą korzyść z chemioterapii drugiej linii (np. winorelbina, doksorubicyna, gemcytabina).</p> <p>Wyniki badań z losowym doбором chorych wskazują, że dodanie leków antyangiogennych – bewacyzumabu lub nintedanibu – zwiększa skuteczność chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny i pemetreksedu. Oba leki nie są dotychczas w Polsce refundowane w leczeniu chorych na międzybłoniaka płucnej.</p> <p>Wartościowe jest stosowanie skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem - w badaniu III fazy CheckMate 743 stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o 4 miesiące (18 wobec 14 miesięcy) w porównaniu z chemioterapią (pemetreksed z pochodną platyny).</p>
Wytyczne zagraniczne	
National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021)	<p>Poniżej przedstawiono wytyczne NCCN z 2021 r. dotyczące terapii systemowej w I linii leczenia międzybłoniaka płucnej.</p> <p><u>Preferowane terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pemetreksed + cisplatyna, • pemetreksed + cisplatyna + bewacyzumab, • niwolumab + ipilimumab <p><u>Inne zalecane terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pemetreksed + karboplatyna ± bewacyzumab <p><u>W szczególnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gemcytabina + cisplatyna, • pemetreksed, • winorelbina.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
National Cancer Institute (NCI 2021)	<p>W leczeniu złośliwego międzybłoniaka w stadium I stosuje się resekcję chirurgiczną lub chirurgię paliatywną z pooperacyjną radioterapią lub bez. Standardowe opcje leczenia zaawansowanego międzybłoniaka (stadia II, III i IV) obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie objawowe, • paliatywną resekcję chirurgiczną u wybranych chorych, • u chorych, u których występuje ból można rozważyć paliatywną radioterapię, • zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (1 linia), • chemioterapię skojarzoną pierwszego rzutu cisplatyną i pemetrekselem z lub bez bewacyzumabu, • udział w badaniach klinicznych.
European Respiratory Society, European Society of Thoracic Surgeons, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Society for Radiotherapy and Oncology (ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020)	<p>Wytyczne ERS/ESTS/EACTS/ESTRO z 2020 r. wskazują, że żadne nowe leki od 2009 r. nie zostały zatwierdzone.</p> <p>Wytyczne zalecają w I linii zastosowanie chemioterapii stanowiącej połączenie platyny i pemetreksedu (razem z kwasem foliowym I witaminą B12) u chorych kwalifikujących się do chemioterapii (dobry stan sprawności, ECOG 0-2, brak przeciwwskazań). Chorzy z przedłużoną objawową i obiektywną odpowiedzią na leczenie po zastosowaniu terapii opartej na pemetrekselem mogą ponownie otrzymać leczenie tym samym schematem w przypadku nawrotu choroby. W pozostałych przypadkach zachęca się pacjentów do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p>Wytyczne proponują również zastosowanie bewacyzumabu, jeśli jest dostępny, w skojarzeniu z cisplatyną/pemetrekselem jako lek pierwszego rzutu u chorych kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem I cisplatyną, ale nie kwalifikujących się do makroskopowej całkowitej resekcji.</p>
British Thoracic Society (BTS 2018)	<p>Wg wytycznych BTS z 2018 r. chorym ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej w dobrym stanie sprawności (WHO 0-1) w 1 linii leczenia należy zaoferować cisplatynę i pemetrekselem. Jeśli jest taka możliwość, należy dodać bewacyzumab do tego schematu. Raltitryksed może stanowić alternatywę dla pemetreksedu. W przypadku przeciwwskazań do zastosowania cisplatyny lub gdy stosowanie cisplatyny wiąże się z niekorzystnym ryzykiem, można zastosować karboplatynę.</p> <p>Udział w badaniach klinicznych jest odpowiednią opcją w I linii leczenia u chorych z dobrym stanem sprawności oraz zalecany ponad wszelkie inne możliwości w II linii leczenia.</p>
American Society of Clinical Oncology (ASCO 2018)	<p>Wytyczne ASCO z 2018 r. dotyczące leczenia międzybłoniaka płucnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy proponować chemioterapię chorym z międzybłoniakiem, ponieważ wydłuża życie i poprawia jakość życia. • U chorych w słabym stanie sprawności (2) można zastosować chemioterapię w postaci monoterapii lub leczenie paliatywne, a u chorych ze stanem sprawności 3 lub gorszym - jedynie leczenie paliatywne. • Zalecana opcją leczenia w I linii jest pemetrekselem i cisplatyna. Jednakże, należy również zaproponować chorym udział w badaniach klinicznych. • W przypadku braku przeciwwskazań, można dołączyć bewacyzumab do schematu pemetreksedu i cisplatyny. Bewacyzumab nie jest zalecany u chorych ze słabym stanem sprawności, znacznymi współistniejącymi

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>chorobami sercowo-naczyniowymi, niekontrolowanym ciśnieniem, w wieku >75 lat lub innymi przeciwwskazaniami.</p> <ul style="list-style-type: none">• U chorych z nietolerancją cisplatyny można zastosować karboplatynę.• Ponowne zastosowanie schematu pemetreksed + cisplatyna jest możliwe u chorych z trwałą (>6 mies.) kontrolą choroby dzięki chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pemetreksedzie.• W II linii leczenia zalecany jest udział w badaniach klinicznych.• U chorych, którzy nie kwalifikują się do badań klinicznych można zastosować winorelbinę.
European Society for Medical Oncology (ESMO 2015)	<p>Wytyczne ESMO z 2015 r. wskazują, że zastosowanie chemioterapii w I linii leczenia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej wydłuża przeżycie chorych. Terapia podwójna stanowiąca połączenie cisplatyny i pemetreksedu lub raltitreksedu wykazała dłuższe przeżycie w randomizowanych badaniach klinicznych fazy III w porównaniu z samą cisplatyną.</p> <p>Karboplatyna jest akceptowalną alternatywą dla cisplatyny i może być lepiej tolerowana w populacji starszych chorych.</p> <p>W II linii leczenia międzybłoniaka płucnej nie ma żadnego standardu postępowania. Pacjentom w dobrym stanie zdrowia należy zalecać udział w badaniach klinicznych.</p>

2.2 Wybór populacji docelowej

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka nerki, opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, czerniaka skóry lub błon śluzowych oraz niedrobnokomórkowego raka płuc, w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przyjęto liczbę nowych przypadków międzybłoniaka na podstawie danych KRN (KRN), ze względu na brak danych dotyczących zachorowalności dla międzybłoniaka płucnej.

W oszacowaniach wykorzystano dane na temat zachorowalności na międzybłoniaka (ICD-10: C45) w latach 1999-2018 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+.

Tab. 10. Oszacowania liczby chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.

Rok	Liczba chorych
1999	132
2000	111
2001	131
2002	136
2003	178
2004	182
2005	178
2006	195
2007	213
2008	189
2009	255
2010	266
2011	260
2012	299
2013	326

Rok	Liczba chorych
2014	297
2015	320
2016	317
2017	326
2018	272

Ze względu na brak wyraźnego trendu do dalszych obliczeń przyjęto stałą liczbę chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach analizy (2022-2023) równą 272 chorych (dane KRN za 2018 r.).

Chorzy z międzybłoniakiem płucnej

Zgodnie z danymi literaturowymi złośliwy międzybłoniak płucnej jest najczęstszym nowotworem pierwotnym płucnej i stanowi około 80-90% wszystkich zdiagnozowanych przypadków międzybłoniaka. Odsetek chorych z międzybłoniakiem płucnej przyjęto na podstawie średniej z danych literaturowych i wynosi on 85% - patrz tabela poniżej.

Tab. 11. Odsetek chorych z międzybłoniakiem płucnej na podstawie danych literaturowych.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych z międzybłoniakiem płucnej	83%	Molinari Mesothelioma (przedział: 80-85%)
	>80%	Neumann 2013
	90%	Robinsonn 2012
	83%	Shavelle 2017 (przedział: 80-85%)
	88%	Raese 2016
Średnia	85%	dane literaturowe (średnia)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odsetek chorych kwalifikujących się do stosowania chemioterapii

Odsetek chorych kwalifikujących się do stosowania chemioterapii/terapii systemowej przyjęto na podstawie średniej z wartości przedstawionych w opublikowanych badaniach i danych epidemiologicznych - patrz poniższa tabela.

Tab. 12. Odsetek chorych z międzybłoniakiem płucnej na podstawie danych literaturowych.

Parametr	Wartość	Źródło
	36,4%	Enewold 2017
	44,7%	Beebe-Dimmer 2016

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych kwalifikujących się do terapii systemowej/chemioterapii	39,0%	Daumont 2017
	34,2%	Kovac 2012
	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia	[REDACTED]	[REDACTED]

Prognozowaną na lata 2022-2023 liczebność chorych z nieoperacyjnym międzybłoniakiem płucnej kwalifikujących się do stosowania chemioterapii wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Parametr	Liczba chorych
Liczba chorych z międzybłoniakiem	272
Odsetek chorych z międzybłoniakiem płucnej	85,0%
Liczba chorych z międzybłoniakiem płucnej	231
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu nieoperacyjnego międzybłoniaka płucnej.

Szczegółowe dane dotyczące niwolumabu i ipilimumabu przedstawiono w poniższych rozdziałach.

3.1 Charakterystyka interwencji

3.1.1 Niwolumab

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące niwolumabu.

Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) (Opdivo ChPL).

Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, 10 mg/ml Produkt Opdivo dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none">• 1 fiol. 4 ml, 05909991220501, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/001;• 1 fiol. 10 ml, 05909991220518, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/002;• 1 fiol. 24 ml, 08027950800100, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/003.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC17.
Substancja czynna	niwolumab
Wskazanie rejestracyjne dotyczące międzybłoniaka płucnej	Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.
Wnioskowane wskazanie	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.
Dawkowanie dla terapii skojarzonej	Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawane dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1mg/kg ipilimumabu podawane dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni. Leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
Sposób podawania	Produkt leczniczy Opdivo jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 60 minut w zależności od dawki. Wlew należy podawać w linii infuzyjnej przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka, o średnicy porów 0,2-1,2 µm.

	<p>Nie można podawać produktu leczniczego Opdivo w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.</p> <p>Całkowitą wymaganą dawkę produktu leczniczego Opdivo można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).</p> <p>W czasie podawania w skojarzeniu z ipilimumabem lub w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, produkt Opdivo należy podawać jako pierwszy, ipilimumab należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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 przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.</p>

3.1.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Opdivo®.

Tab. 15. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020 r.</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1014/001-3.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak</u></p> <p>Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p>

	<p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u></p> <p>Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.</p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak płucnej (ang. <i>malignant pleural mesothelioma</i>, MPM)</u></p> <p>Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>, RCC)</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych.</p> <p>Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p>Opdivo w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>, cHL)</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. <i>squamous cell cancer of the head and neck</i>, SCCHN)</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (patrz punkt 5.1) u dorosłych.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. <i>colorectal cancer</i>, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability-high</i>, MSI-H)</u></p> <p>Opdivo w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością</p>
--	--

	<p>mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak przetyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przetyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego (ang. oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer, OC lub GEJC)</u></p> <p>Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przetyku lub połączenia żołądkowo-przetykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej.</p>
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

3.1.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.1.3 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.

3.1.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego ipilimumabu. Aby uzyskać dodatkowe informacje o profilu bezpieczeństwa ipilimumabu stosowanego w monoterapii należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego ipilimumabu.

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w leczeniu MPM (n=300), z minimalnym okresem obserwacji 17,4 miesiąca, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (43%), biegunka (31%), wysypka (30%), bóle mięśniowo-szkieletowe (27%), nudności (24%), zmniejszenie łaknienia (24%), świąd (21%), zaparcie (19%) i niedoczynność tarczycy (13%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych nivolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w MPM (n=300). 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 16. Działanie niepożądane nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w MPM.

Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy
Często	nadczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy, zapalenie przysadki, niedoczynność przysadki
Niezbyt często	zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	zapalenie mózgu
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, nudności, zaparcie
Często	zapalenie jelita grubego, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	wysypka*, świąd
Częstość nieznana	liszaj twardzinowy, inne zaburzenia liszajopodobne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe o tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe**
Często	zapalenie stawów
Niezbyt często	zapalenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia

Częstość	Działania niepożądane
Badania diagnostyczne***	
Bardzo często	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia [^] , limfocytopenia, niedokrwistość ^{^^} , hiperkalcemia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipoglikemia, leukopenia, neutropenia [^] , małopłytkowość, hipernatremia, hipermagnezemia

^{*}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, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid; ^{**} 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; ^{***}Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych” poniżej; [^]Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych; ^{^^}Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną.

Opis wybranych działań niepożądanych

Stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi 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. W poniższej tabeli przedstawiono według schematu dawkowania odsetek działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, które doprowadziły do trwałego zaprzestania leczenia. Ponadto przedstawiono również według schematu dawkowania odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie i którzy wymagali podania dużych dawek kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę).

Tab. 17. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów według schematu dawkowania.

Działania niepożądane	Odsetek chorych, %
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	
Zapalenie płuc	2,3
Zapalenie jelita grubego	5,0
Zapalenie wątroby	3,7
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	1,3
Endokrynopatie	0,3
Skóra	0,7

Działania niepożądane	Odsetek chorych, %
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	1,7
Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów*,**	
Zapalenie płuc	70
Zapalenie jelita grubego	33
Zapalenie wątroby	42
Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek	40
Endokrynopatie	10
Skóra	8
Nadwrażliwość/Reakcja na wlew	17

*w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu na dobę; **częstość na podstawie liczby pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu MPM częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 6,7% (20/300). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 5,3% (16/300) i 0,7% (2/300) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,8 miesiąca (zakres: 0,3-20,8). Zaburzenia ustąpiły u 16 pacjentów (80%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 1,1-113,1+).

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu MPM częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 22,0% (66/300). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 7,3% (22/300) i 5,3% (16/300) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 3,9 miesiąca (zakres: 0,0-21,7). Zaburzenia ustąpiły u 62 pacjentów (93,9%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 3,1 tygodnia (zakres: 0,1-100,0+).

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu MPM częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 12,0% (36/300). Przypadki stopnia 2., 3 i 4. stwierdzono odpowiednio u 1,7% (5/300); 4,3% (13/300) i 1,0% (3/300) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,8 miesiąca (zakres: 0,5-20,3). Zaburzenia ustąpiły u 31 pacjentów (86,1%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 4,1 tygodnia (zakres: 1,0-78,3+).

Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu MPM częstość występowania zaburzeń czynności nerek wynosiła 5,0% (15/300). Przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 2,0% (6/300) i 1,3% (4/300) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 3,6 miesiąca (zakres: 0,5-14,4). Zaburzenia ustąpiły u 12 pacjentów (80,0%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,1 tygodnia (zakres: 0,9-126,4+).

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu MPM częstość występowania chorób tarczycy wynosiła 14% (43/300). Przypadki chorób tarczycy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 9,3% (28/300) i 1,3% (4/300) pacjentów. Zapalenie przysadki wystąpiło u 2% (6/300) pacjentów. Przypadki stopnia 2. stwierdzono odpowiednio u 1,3% (4/300) pacjentów. Przypadki niedoczynności przysadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 1,0% (3/300) i 1,0% (3/300) pacjentów. Niewydolności nadnerczy stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 1,7% (5/300) i 0,3% (1/300) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 0,5-20,8). Zaburzenia ustąpiły u 17 pacjentów (32,7%). Czas do ich ustąpienia wynosił od 0,3 do 144,1+ tygodnia.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu MPM częstość występowania wysypki wynosiła 36,0% (108/300). Przypadki wysypki stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 10,3% (31/300) i 3,0% (9/300) pacjentów. Mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 1,6 miesiąca (zakres: 0,0-22,3). Zaburzenia ustąpiły u 71 pacjentów (66,4%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 12,1 tygodnia (zakres: 0,4-146,4+).

Reakcje na wlew

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. w MPM częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wynosiła 12% (36/300); przypadki stopnia 2. i 3. stwierdzono odpowiednio u 5,0% (15/300) i 1,3% (4/300) pacjentów.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. z powodu MPM odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., był następujący: 2,4% niedokrwistości; 1,0% zarówno małopłytkowości jak i leukopenii; 8,4% limfocytopenii; 1,3% neutropenii; 3,1% zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej; 7,1% zarówno zwiększenie aktywności AspAT jak i zwiększenie aktywności ALAT; 1,7% zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej; 0,3% zwiększenie stężenia kreatyniny; 2,8% hiperglikemii; 5,4% zwiększenie aktywności amylazy; 12,8% zwiększenie aktywności lipazy; 0,7% hipernatremii; 8,1% hiponatremii; 4,1% hiperkalemii; 2,0% hipokalemii i 0,3% hipokalcemii.

3.1.2 Ipilimumab

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ipilimumabu.

Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) (Yervoy ChPL).

Tab. 18. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Yervoy®, koncentrat do sporządzania roztworów do infuzji, 5 mg/ml. Produkt Yervoy dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol. 40 ml, 05909990872459, Rpz, nrEU: EU/1/11/698/002; • 1 fiol. 10 ml, 05909990872442, Rpz, nrEU: EU/1/11/698/001.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC11.
Substancja czynna	ipilimumab
Wskazanie rejestracyjne dotyczące międzybłoniaka płucnej	Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.
Wnioskowane wskazanie	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.
Dawkowanie dla terapii skojarzonej	Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni w skojarzeniu z 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.
Sposób podawania	Yervoy jest podawany dożylnie. Należy go podawać we wlewie dożylnym w czasie 30 lub 90 minut w zależności od dawki. Yervoy można podawać dożylnie bez rozcieńczania lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) do stężenia od 1 do 4 mg/ml. Produktu Yervoy nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W czasie podawania w skojarzeniu z niwolumabem lub w skojarzeniu z niwolumabem i chemioterapią, niwolumab należy podawać jako pierwszy, produkt Yervoy należy podawać po nim, a następnie chemioterapię tego samego dnia. Do każdego wlewu należy stosować osobne worki infuzyjne i filtry.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.

3.1.2.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego Yervoy®.

Tab. 19. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011 r. Data przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2016 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Czerniak</u> Yervoy w monoterapii jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u> Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak płucnej (ang. <i>malignant pleural mesothelioma</i>, MPM)</u> Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. <i>colorectal cancer</i>, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability high</i>, MSI-H)</u> Yervoy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.</p>
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

3.1.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.2.3 Przedawkowanie

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki ipilimumabu. W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali do 20 mg/kg mc. bez wyraźnych efektów toksycznych.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy starannie monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

3.1.2.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla ipilimumabu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem oraz tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych wraz z opisem wybranych działań niepożądanych przedstawiono w rozdz. 3.1.1.4.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem nie jest obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej).

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu (Obwieszczenie MZ):

- drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) histologicznie lub cytologicznie rozpoznanego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od ekspresji PDL-1) (program lekowy B.6);
- histologicznie potwierdzonego raka nerkowokomórkowego z przeważającym komponentem jasnokomórkowym w stadium zaawansowanym (miejscowy nawrót lub przerzuty odległe), u chorych którzy nie kwalifikuje się do leczenia miejscowego; z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogenego z wykorzystaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib, sorafenib) stosowanego jako jedyne leczenie albo jako leczenie poprzedzone wcześniejszą immunoterapią cytokiną; po uprzednim wykonaniu nefrektomii (radykałnej lub oszczędzającej) (program lekowy B.10);
- histologicznie potwierdzonego płaskonabłonkowego nowotworu jamy ustnej, gardła lub krtani z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w tym stosowaną w skojarzeniu z lekami anti-EGFR) oraz udokumentowanym nawrotem (miejscowym lub węzłowym) lub uogólnieniem (przerzuty) stwierdzonym w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem jednej z pochodnych platyny (w tym stosowanych w skojarzeniu z lekami anti-EGFR) (program lekowy B.52);
- czerniaka skóry lub błon śluzowych:

- histologicznie potwierdzonego czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, u dorosłych chorych bez wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu) oraz
 - bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry,
 - albo z nieskutecznym wcześniejszym jednym leczenie systemowym stosowanym w zaawansowanym stadium czerniaka lub brakiem tolerancji nie pozwalającym na jego kontynuację (nie dotyczy terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem). Farmakologiczne leczenie systemowe (w tym z użyciem anty-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;
- histologicznie potwierdzonego czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, po całkowitej resekcji - nie później niż 16 tygodni wstecz (leczenie uzupełniające); u dorosłych chorych bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry (za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego);
- pacjentów uprzednio leczonych niwolumabem lub terapią skojarzoną niwolumabu z ipilimumabem, lub terapią niwolumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka, w ramach innego sposobu finansowania terapii w celu zapewnienia kontynuacji terapii (program lekowy B.59);
- nawrotowego lub opornego na leczenie klasycznego chłoniaka Hodgkina potwierdzonego badaniem histopatologicznym) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT) i po leczeniu brentuksymabem vedotin (program lekowy B.100).

3.2.1 Warunki refundacji dla niwolumabu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.6) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Tab. 20. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	██████████ ██████████████████ ████████████████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	bezpłatny
Poziom odpłatności	0,00 PLN
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1144.0 Niwolumab.

	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi oraz czerniaka skóry lub błon śluzowych w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Niwolumab (Opdivo®) aktualnie nie jest obecnie refundowany w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.6) 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 (Ustawa refundacyjna 2011).

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Niwolumabu (Opdivo®) był wcześniej oceniany w następujących wskazaniach:

- przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca - I linia leczenia;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii - II linia leczenia.
- czerniak skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV u dorosłych - I linia leczenia;
- czerniak z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami u dorosłych chorych po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe);
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy z przeważającym komponentem jasnokomórkowym u dorosłych chorych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem dotychczas nieleczonych systemowo - I linia;
- zaawansowany rak nerkowokomórkowy, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii;
- płaskonabłonkowy raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępujący podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyn;
- nieoperacyjny rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny;
- nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem vedotin.

W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych niwolumabu (Opdivo®) był oceniany w następujących wskazaniach:

- rak nerki: rak nerki - I linia leczenia; zaawansowany rak nerkowokomórkowy - I linia leczenia; rozsiały rak nerki w I linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych; rak brodawkowaty nerki - II linia leczenia; nowotwór złośliwy nerki w stadium uogólnienia - II linia leczenia; sarkomatoidny rak nerkowokomórkowy G4; rak nerki - III linia leczenia; rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu - III lub kolejna linia terapii; zaawansowany rak nerkowokomórkowy - leczenie podtrzymujące;
- rak płuc: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) - leczenie podtrzymujące; rak drobnokomórkowy płuca prawego w IV stopniu zaawansowania;
- rak gardła i jamy ustnej: rak płaskonabłonkowy gardła; rak płaskonabłonkowy nosogardła; rak płaskonabłonkowy gardła dolnego; rak jamy ustnej; rak języka; rak krtani - rozsiew do płuc; rak migdałka podniebiennego - rozsiew do płuc; rozsiały rak

języka - przerzuty do skóry klatki piersiowej i węzłów chłonnych szyi; rak trójkąta zatrzonowcowego;

- czerniak: czerniak skóry z przerzutami; czerniak skóry w III stopniu zaawansowania, po radykalnej resekcji;
- rak głowy i szyi: przerzuty raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego; rozszkana choroba nowotworowa z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i kości, o prawdopodobnym punkcie wyjścia w rejonie głowy i szyi; nieoperacyjny nawrót raka układu chłonnego szyi; nowotwór złośliwy umiejscowien innych, niedokładnie określonych - głowa, twarz, szyja;
- chłoniaki: chłoniak Hodgkina: chłoniak Hodgkina NS u pacjenta, u którego nie przeprowadzono wcześniej procedury ASCT (autoprzyszczepienie komórek krwiotwórczych); chłoniak Hodgkina - postać pierwotnie oporna u pacjenta, u którego nie można zastosować procedury auto-HSCT; zespół Sezary'ego;
- rak układu moczowego: rak urotelialny pęcherza moczowego; rak urotelialny miedniczki nerkowej w stadium uogólnienia - II linia leczenia;
- **międzybłoniak płucnej;**
- mięsak prążkowanokomórkowy pęcherzykowy trzustki;
- rak dróg żółciowych w stopniu IV;
- rak jelita grubego; rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej;
- wtórny nowotwór układu oddechowego i pokarmowego.

Wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dotyczące leków stosowanych w międzybłoniaku płucnej (w tym niwolumabu) przedstawiono w poniższej tabeli.

Niwolumab uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości i Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2020 r. we wskazaniu: międzybłoniak płucnej (ICD-10: C45.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Pozytywną opinię wydano biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną analizowanej interwencji na podstawie dostępnych dowodów naukowych oraz zalecenia wytycznych praktyki klinicznej wskazujące na zasadność stosowania przeciwciał anty PD-L1, w tym niwolumabu, w kolejnych liniach leczenia międzybłoniaka płucnej.

Tab. 24. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu międzybłoniaka płucnej.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 283/2020 z dnia 19 października 2020 roku</p> <p>Opinia nr 140/2020 z dnia 30 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Opinia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml) we wskazaniu: międzybłoniak płucnej (ICD-10: C45.0).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Słabej jakości dowody naukowe wskazują na możliwość uzyskania obiektywnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie w granicach 20-29%. W badaniu Okada (2020), z udziałem 34 chorych, u żadnego pacjenta nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie, u 29% pacjentów odpowiedź częściową. Stabilizacja choroby wystąpiła u 38% pacjentów, progresja u 26% pacjentów.</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej uznał wniosek za uzasadniony medycznie.</p> <p>Poważne zdarzenia niepożądane występują stosunkowo często u chorych leczonych nivolumabem (wg niektórych prac ok 40% chorych). W jednym z badań podawanie nivolumabu zostało przerwane u 4 pacjentów, w związku z wystąpieniem działań niepożądanych, takich jak: śródmiąższowa choroba płuc, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna i zapalenie tkanki tłuszczowej krezki.</p> <p>Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia zaawansowanego międzybłoniaka płucnej (C45) CS IV. Produkt leczniczy Opdivo nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu i relacja korzyści</p>	<p><u>Opinia:</u> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: międzybłoniak płucnej (ICD-10: C45.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: międzybłoniak płucnej (ICD-10: C45.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Wzięto pod uwagę, wyniki 3 badań odnoszących się do skuteczności nivolumabu w opornym/nawrotowym międzybłoniaku płucnej: randomizowane badanie Scherpereel 2019, jednoramienne badanie Okada 2019, retrospektywne badanie Nakamura 2020. Największym badaniem z powyższych było Scherpereel 2019, do którego włączono 125 pacjentów (63 w grupie pacjentów stosujących nivolumabu, 62 w grupie stosującej nivolumab + ipilimumab). Z uwagi na to, że autorzy nie mogli zdecydować się na wybór odpowiedniej statystycznej hipotezy porównawczej, przeprowadzone badanie nie zostało przystosowanego do bezpośrednich porównań, ale umożliwiło badanie dwóch schematów jednocześnie. Zgodnie z publikacją Scherpereel 2019 po 12 tygodniach</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.</p> <p>Koszt 3-miesięcznej terapii nivolumabem jest znacząco niższy od kosztu leczenia technologią alternatywną.</p> <p>Przy założeniu leczenia 15 chorych rocznie, przez 3 miesiące, łączne wydatki płatnika [...].</p> <p>Dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną jest pembrolizumab - nierefundowany w Polsce lek o zbliżonej charakterystyce.</p> <p>Słabej jakości dowody naukowe wskazują na możliwość uzyskania obiektywnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie w granicach 20-29%, co uzasadnia próbę terapii w trybie RDTL.</p>	<p>terapii nivolumabem u pierwszych 108 pacjentów włączonych do badania odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR - ang. <i>objective response ratio</i>) wynosił 18,5%, a wskaźnik kontroli choroby (DCR - ang. <i>disease control rate</i>) wnosił 44,4%.</p> <p>Mediana przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji w całej populacji po 12 tygodniach terapii wynosiła odpowiednio 4 miesiące oraz 11,9 miesięcy.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na zasadność stosowania przeciwciał anty PD-L1 w tym nivolumabu w kolejnych liniach leczenia międzybłoniaka płucnej.</p> <p>Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (pacjenci po 4 liniach leczenia w bardzo dobrym stanie ogólnym) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 286/2014 z dnia 22 września 2014 r.</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną vinorelbinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Ten znany i skuteczny lek przeciwnowotworowy jest stosowany w różnych złośliwych guzach płuca (w tym bardzo rzadkim złośliwym międzybłoniaku płucnej (stadium zaawansowane) - kod ICD-10: C45.0.) zarówno, w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej, w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia, w przypadkach zaawansowanych klinicznie w stadium uniemożliwiającym pierwotne leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym lub u chorych z nawrotem choroby po leczeniu chirurgicznym. W leczeniu guza płucnej (kod ICD-10: C45.0.) lek jest rekomendowany zarówno</p>	<p>-</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>przez ekspertów klinicznych jak również przez towarzystwa kliniczne. Ze względu na niewielką liczbę przypadków brak jest badań klinicznych na szerokim materiale, ale winorelbina jednoznacznie przedłuża przeżycie u dużej części leczonych chorych, którzy często wymagają indywidualnego dawkowania.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. Rekomendacja nr 14/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C45.0 oraz C83.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego winorelbiny, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka. <u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie winorelbiny we wskazaniu C45.0 może mieć miejsce w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia w przypadkach zaawansowanych klinicznie w stadium uniemożliwiającym pierwotne leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym lub u chorych z nawrotem choroby po leczeniu chirurgicznym. Rozpatrywana technologia może znajdować także zastosowanie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia we wskazaniu C83.9 jako składnik terapii wielolekowych, zwłaszcza w skojarzeniu z gemcytabiną. Mimo braku wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych oraz braku rekomendacji klinicznych we</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 - międzybłoniak płucnej i C83.9 - chłoniak niezwojnakiowy rozlany (rozlany chłoniak niezwojnakiowy, nie określony). <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe niższej jakości w postaci badań klinicznych II fazy wskazują na użyteczność winorelbiny w monoterapii jak i terapii skojarzonej. W badaniach odnotowywano wysoki odsetek odpowiedzi ogólnej, u znaczącej odsetka chorych w poszczególnych badaniach stwierdzano także dłuższy czas przeżycia całkowitego, przy stosunkowo małej toksyczności, a także poprawę samopoczucia psychicznego pacjentów. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, stosowanie winorelbiny we wskazaniu C45.0 może mieć miejsce w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej w pierwszej lub drugiej linii leczenia w przypadkach zaawansowanych klinicznie, to jest w stadium wykluczającym pierwotne leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym lub u chorych z nawrotem choroby po leczeniu chirurgicznym. Rozpatrywana technologia może znajdować także zastosowanie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia we wskazaniu C83.9 jako</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>wskazaniu C83.9, przy 2 rekomendacjach klinicznych dla wskazania C45.0, odnaleziono 7 badań klinicznych dla rozpoznania „międzybłoniak opłucnej” oraz 6 badań klinicznych dla rozpoznania „rozlany chłoniak nieziarniczy”, dotyczących w obu wskazaniach zarówno monoterapii jak i terapii skojarzonej z wykorzystaniem winorelbiny. W badaniach odnotowywano wysoki odsetek odpowiedzi ogólnej, u znaczącej procentowo liczby chorych w poszczególnych badaniach stwierdzano także dłuższy czas przeżycia całkowitego, przy stosunkowo małej toksyczności nie będącej bezpośrednią przyczyną zgonów oraz poprawę samopoczucia psychicznego pacjentów.</p>	<p>składnik terapii wielolekowych, zwłaszcza w skojarzeniu z gemcytabiną.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną winorelbina, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.</p>

[...] dane zaczerpnięte.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu I linii międzybłoniaka płucnej. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 14.10.2021 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada - <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021	nieoperacyjny złośliwy międzybłoniak płucnej w pierwszej linii leczenia	W toku
SMC 2021	nieoperacyjny złośliwy międzybłoniak płucnej w pierwszej linii leczenia	SMC rekomenduje niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej w pierwszej linii.
AWMSG 2021	nieoperacyjny złośliwy międzybłoniak płucnej w pierwszej linii leczenia	wykluczenie z oceny AWMSG ze względu na ocenę w NICE
NCPE 2021	nieoperacyjny złośliwy międzybłoniak płucnej w pierwszej linii leczenia	W toku
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
ZN	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC 2021	nieoperacyjny złośliwy międzybłoniak płucnej w pierwszej linii leczenia	PBAC rekomenduje umieszczenie niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem na liście leków refundowanych.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2021	nieoperacyjny złośliwy międzybłoniak płucnej w pierwszej linii leczenia	CADTH rekomenduje umieszczenie niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem na liście leków refundowanych.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii) we wskazaniu C45.0 (międzybłoniak płucnej) lub C45 (międzybłoniak) - są następujące produkty:

- bleomycyna,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- gemcytabina,
- karboplatyna,
- pemetreksed,
- temozolomid,
- winkrystyna,
- winorelbina.

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu międzybłoniaka płucnej wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie 7.2.

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Autorzy polskich i międzynarodowych wytycznych przedstawionych w rozdz. 2.1.7 jako standardową opcję leczenia chorych z międzybłoniakiem płucnej wskazują połączenie **pemetreksedu ze związkami platyny**, tj. **cisplatyną lub karboplatyną**, która stanowi alternatywę dla cisplatyny i może być stosowana w przypadku przeciwwskazań do zastosowania cisplatyny (NCCN 2021, BTS 2018, ASCO 2018, ESMO 2015).

Możliwe jest również dołączenie do schematu pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna bewacyzumabu (PTOK 2021, NCCN 2021, NCI 2021, ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020, ASCO 2018, BTS 2018) lub nintenanibu (PTOK 2021) oraz zastosowanie w schemacie z cisplatyną raltytreksedu zamiast pemetreksedu (BTS 2018, ESMO 2015). Wytyczne NCCN z 2021 r. wskazują również na możliwość zastosowania w szczególnych okolicznościach gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną, pemetreksedu i winorelbiny.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu międzybłoniaka płucnej stosowane mogą być następujące terapie:

- pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna,
- pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna + bewacyzumab,
- pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna + nintenanib,
- raltytreksed + cisplatyna,
- gemcytabina + cisplatyna,
- pemetreksed,
- winorelbina.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego pemetreksed wskazany jest w skojarzeniu z cisplatyną do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej (Pemetrexed Accord ChPL). Pemetreksed oraz związki platyny, tj. cisplatyna i karboplatyna są refundowane w Polsce w leczeniu międzybłoniaka płucnej w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii (Obwieszczenie MZ). **Schematy leczenia oparte na pemetreksedzie**

i związkach platyny (cisplatyna i karboplatyna) mogą więc stanowić komparator dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanym wskazaniu. Jako komparatora dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nie uwzględniono monoterapii pemetreksedem, który zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym powinien być stosowany w terapii skojarzonej.

Bewacyzumab, nintenanib oraz raltytreksed nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu (Obwieszczenie MZ), w związku z tym schematy pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna + bewacyzumab, pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna + nintenanib i raltytreksed + cisplatyna nie będą stanowić komparatorów dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.

Gemcytabina i winorelbina są finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu międzybłoniaka płucnej (Obwieszczenie MZ) poza wskazaniami rejestracyjnymi (Gemcitabine Accord ChPL, Gemsol ChPL, Navelbine ChPL, Neocitec ChPL), w związku z czym nie stanowią komparatorów dla analizowanej interwencji.



Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej wybrano pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatyną.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono charakterystyki wybranych komparatorów, tj. pemetreksedu, cisplatyny i karboplatyny.

4.2 Charakterystyka pemetreksedu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pemetreksedu. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) (Pemetrexed Accord ChPL).⁴

Tab. 26. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - pemetreksed.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Pemetrexed Accord®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 500 mg, 1000 mg Produkt Pemetrexed Accord dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach:
---	--

⁴ Wg komunikatu DGL za styczeń-grudzień 2020 r. (Komunikat DGL) kwota refundacji produktów Pemetrexed Accord była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną pemetreksed (największy udział w ramach grupy limitowej).

	<p><u>100 mg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol., 05055565724613, Rpz, nrEU: EU/1/15/1071/001; <p><u>500 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol., 05055565724620, Rpz, nrEU: EU/1/15/1071/002; <p><u>1000 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol., 05055565724736, Rpz, nrEU: EU/1/15/1071/003.
Kod ATC i nazwa grupy	Cytostatyki, analogi kwasu foliowego, kod ATC: L01BA04.
Substancja czynna	pemetreksed
Wskazanie dotyczące międzyzłoniaka płucnej	Pemetrexed Accord w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczona do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzyzłoniakiem płucnej.
Dawkowanie	<p>Produkt Pemetrexed Accord można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</p> <p><u>Pemetrexed Accord w skojarzeniu z cisplatyną</u></p> <p>Zalecana dawka produktu Pemetrexed Accord wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny (szczegółowe dane na temat cisplatyny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku).</p> <p>Szczegółowe dane dotyczące premedykacji, kontroli stanu pacjenta, modyfikacji dawki oraz stosowania w szczególnych grupach pacjentów zostały przedstawione w ChPL.</p>
Droga podania	Produkt leczniczy Pemetrexed Accord należy podawać dożylnie. Produkt Pemetrexed Accord należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliniany niezbędne dla podziału komórek.</p> <p>W badaniach <i>in vitro</i> wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących foliniany uczestniczących w biosyntezie <i>de novo</i> nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folinianów i białka błonowego wiążącego folinian. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminy przez enzym syntetazę</p>

	<p>folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.</p>
--	---

4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny pemetreksedu.

Tab. 27. Status rejestracyjny pemetreksedu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 stycznia 2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 października 2020 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1071/001-3.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Złośliwy międzybłoniak płucnej</u> Pemetrexed Accord w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczona do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Pemetrexed Accord w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</p> <p>Pemetrexed Accord w monoterapii jest wskazana do stosowania jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny</p> <p>Pemetrexed Accord w monoterapii jest wskazana do stosowania jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa</p>
Status leku sierociego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

bd - brak danych

4.2.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

- Kobiety karmiące piersią.
- Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce.

4.2.1.3 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, o jakich donoszono, obejmują: neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, zapalenie błon śluzowych, polineuropatię czuciową i wysypkę. Prawdopodobne powikłania przedawkowania leku to: mielosupresja, objawiająca się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością. Mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. Jeżeli podejrzewane jest przedawkowanie leku należy monitorować stan pacjenta, wykonując badania morfologii krwi i w razie potrzeby wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folinianu wapnia lub kwasu foliowego.

4.2.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu należą: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią; objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i martwica rozplywna naskórka.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono niepożądane działania niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego obserwowane podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną, w głównych badaniach rejestracyjnych (JMCH, JMEI, JMBD, JMEN i PARAMOUNT) oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Niepożądane działania leku wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania określono w następujących kategoriach: 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 $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych).

Tab. 28. Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni niezależnie od związku przyczynowo - skutkowego, obserwowanych w głównych badaniach rejestracyjnych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia zarażenia pasożytnicze	Zakażenie* Zapalenie gardła	Sepsa**			Zapalenie skóry i tkanki podskórnej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Gorączka neutropeniczna Zmniejszenie liczby płytek krwi	Pancytopenia	Niedokrwistość hemolityczna o podłożu immunologicznym		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Wstrząs anafilaktyczny		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie				
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia smaku Neuropatia ruchowych nerwów Neuropatia czuciowych nerwów Zawroty głowy	Incydent naczyniowo-mózgowy Udar niedokrwienny Krwotok wewnątrzczaszkowy			
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Suchość oczu Wzmożone łzawienie Suche zapalenie rogówki i spojówki				

Klasyfikacja układów narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		Obrzęk powiek Choroba warstwy powierzchniowej gałki ocznej				
Zaburzenia serca		Niewydolność serca Zaburzenia rytmu serca	Dusznicza bolesna Zawał mięśnia sercowego Choroba niedokrwienna serca Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca			
Zaburzenia naczyniowe			Niedokrwienie obwodowe***			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zatorowość płucna Śródmiąższowe zapalenie płuc**, ^			
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej Jadłowstręt Wymioty Biegunka Nudności	Niestrawność Zaparcie Ból brzucha	Krwotok z odbytnicy Krwotok z przewodu pokarmowego Perforacja jelit Zapalenie błony śluzowej przetyku Zapalenie okrężnicy^^			

Klasyfikacja układów narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		Zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Łuszczenie skóry	Hiperpigmentacja Świąd Rumień wielopostaciowy Łysienie Pokrzywka		Rumień	Zespół Stevensa-Johnsona** Toksyczna martwica rozplywna naskórka** Pemfigoid Pęcherzowe zapalenie skóry Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka Obrzęk rumieniowy^^^ Rzekome zapalenie tkanki podskórnej Zapalenie skóry Wyprysk Świerzbączka	

Klasyfikacja układów narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie klirensu kreatyniny Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi^^	Niewydolność nerek Zmniejszenie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej				Nefrogenna moczówka prosta Martwica cewek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Gorączka Ból Obrzęk Ból w klatce piersiowej Zapalenie błon śluzowych				
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Popromienne zapalenie przetyku Popromienne zapalenie płuc	Nawroty objawów popromiennych		

*z towarzyszącą neutropenią i bez neutropenii; **śmiertelne w niektórych przypadkach; ***czasami prowadzące do martwicy kończyny; ^z niewydolnością oddechową; ^^obserwowane tylko w przypadku stosowania w skojarzeniu z cisplatiną; ^^^głównie kończyn dolnych.

4.3 Charakterystyka cisplatyny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cisplatyny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla produktu Cisplatin-Ebewe® (Cisplatin-Ebewe ChPL).⁵

Tab. 29. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Cisplatin-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 0,5 mg/ml Produkt Cisplatin-Ebewe dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach: <u>1 mg/ml</u> <ul style="list-style-type: none">• 1 fiol. 10 ml, 05909990958481;• 1 fiol. 20 ml, 05909990958498,• 1 fiol. 50 ml, 05909990958504;• 1 fiol. 100 ml, 05909990958535; <u>0,5 mg/ml</u> <ul style="list-style-type: none">• 1 fiol. 20 ml, 05909990180813;• 1 fiol. 50 ml, 05909990180820;• 1 fiol. 100 ml, 05909990180837.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01
Substancja czynna	cisplatyna
Wskazania	Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe przeznaczony jest do stosowania w monoterapii lub jako składnik ustalonej chemioterapii w leczeniu nowotworów zaawansowanych lub z przerzutami: rak jądra i rak jajnika (III i IV stopień zaawansowania) oraz rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (leczenie paliatywne). Ponadto odnotowano skuteczność leku w raku płuc, nowotworach pęcherza moczowego, nowotworach szyjki macicy.
Dawkowanie	Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii wielolekowej. Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii wielolekowej, jej dawkę należy zmniejszyć. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi co najmniej 20 mg/m ² pc., co 3 do 4 tygodni.
Droga podania	Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.

⁵ Wg komunikatu DGL za styczeń-grudzień 2020 r. (Komunikat DGL) kwota refundacji produktów Cisplatin-Ebewe była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną cisplatyna (największy udział w ramach grupy limitowej).

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna (II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy niciami DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA.</p> <p>Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolytyczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne.</p> <p>Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego.</p> <p>Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyne.</p>
--	---

4.3.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny cisplatyny.

Tab. 30. Status rejestracyjny cisplatyny

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.08.1994 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.01.2013 r.</p> <p>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/1808.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe przeznaczony jest do stosowania w monoterapii lub jako składnik ustalonej chemioterapii w leczeniu nowotworów zaawansowanych lub z przerzutami: rak jądra i rak jajnika (III i IV stopień zaawansowania) oraz rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (leczenie paliatywne).</p> <p>Ponadto odnotowano skuteczność leku w raku płuc, nowotworach pęcherza moczowego, nowotworach szyjki macicy.</p>
Status leku sierocego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych

4.3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Cisplatyna może wywoływać u niektórych pacjentów reakcje alergiczne. Jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje alergiczne na cisplatynę, inne związki zawierające platynę lub na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego.

- Cisplatyna powoduje kumulacyjne działanie nefrotoksyczne. Z tego względu jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
- Wykazano również, że cisplatyna ma kumulacyjne działanie neurotoksyczne (zwłaszcza ototoksycznie) i nie powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami słuchu. Jej stosowanie jest również przeciwwskazane u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i pacjentów odwodnionych.
- Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z fenytoiną stosowaną profilaktycznie.

4.3.1.3 Przedawkowanie

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do nieumyślnego przedawkowania.

Ostre przedawkowanie cisplatyny może spowodować niewydolność nerek, niewydolność wątroby, głuchotę, działanie toksyczne na oczy (w tym odwarstwienie siatkówki), znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, oporne na leczenie nudności i wymioty i (lub) zapalenie nerwów. Przedawkowanie może zakończyć się zgonem.

Przedawkowanie leku może spowodować nasilenie opisanych wyżej działań toksycznych. Odpowiednie nawodnienie i diureza osmotyczna zastosowane bezpośrednio po przedawkowaniu mogą przyczynić się do zmniejszenia toksyczności cisplatyny.

Przedawkowanie cisplatyny (>200 mg/m² pc.) może wywierać bezpośredni wpływ na ośrodek oddechowy w wyniku przenikania cisplatyny przez barierę krew-mózg, co z kolei może spowodować zaburzenia oddychania prowadzące do zgonu oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej.

Nie ma specyficznej odtrutki w przypadku przedawkowania cisplatyny. Hemodializa, nawet rozpoczęta w 4 godziny od przedawkowania, ma niewielki wpływ na usunięcie cisplatyny z organizmu ze względu na jej silne i szybkie wiązanie z białkami.

W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące.

4.3.1.4 Działania niepożądane

Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą się nasilać wraz z kumulacją dawki.

Najczęściej (>10%) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu cisplatyny były zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość), zaburzenia żołądka i jelit (jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia ucha (zaburzenia słuchu), zaburzenia nerek i dróg moczowych (niewydolność nerek, hiperurykemia) oraz gorączka.

U około 1/3 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę cisplatyny, zgłaszano ciężkie działanie toksyczne na nerki, szpik kostny i narząd słuchu. Wymienione działania są zazwyczaj zależne od podanej dawki i nasilają się wraz z dawką skumulowaną. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Niżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); 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).

Tab. 31. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Posocznica
Częstość nieznana	Zakażenia (powikłania zakaźne, u niektórych pacjentów zakończone zgonem)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość
Częstość nieznana	Dodatni odczyn Coombsa, niedokrwistość hemolityczna
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Rzadko	Ostra białaczka
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Reakcje rzekomoanafilaktyczne (tj. obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, niedociśnienie tętnicze)
Rzadko	Immunosupresja
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hiponatremia
Niezbyt często	Hipomagnezemia
Rzadko	Hipercholesterolemia
Bardzo rzadko	Zwiększenie stężenia żelaza we krwi
Częstość nieznana	Odwodnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyczka
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, utrata czynności życiowych mózgu (w tym jeden przypadek ciężkich powikłań mózgowo-naczyniowych, zapalenia tętnic mózgu, zamknięcia tętnicy szyjnej, encefalopatii)
Częstość nieznana	Incydent mózgowo-naczyniowy, udar krwotoczny, udar niedokrwieny, brak odczuwania smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte'a, mielopatia, neuropatia autonomiczna
Zaburzenia oka	
Częstość nieznana	Niewyraźne widzenie, nabyta ślepotą barw, ślepotą korową, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki, zaburzenia poruszania oczami
Zaburzenia ucha i błędnika	

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Niezbyt często	Ototoksyczność
Częstość nieznana	Szum w uszach, głuchota, zaburzenia przedsionkowe z zawrotami głowy
Zaburzenia serca	
Często	Zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia i inne zmiany w EKG (np. zmiany odcinka ST, objawy niedokrwienia)
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze
Bardzo rzadko	Zatrzymanie czynności serca
Częstość nieznana	Zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa
Częstość nieznana	Mikroangiopatia zakrzepowa (z zespołem hemolityczno-mocznicowym), choroba Raynauda
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Metaliczny osad na dziąsłach
Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Częstość nieznana	Wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka, ból żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana	Zatorowość płucna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	Wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, kwasu moczowego i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny), zaburzenia kanalikowe
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Zaburzenia spermatogenezy i owulacji, bolesna ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Częstość nieznana	Astenia, złe samopoczucie, wynacznienie w miejscu podania (z miejscowym uszkodzeniem tkanek miękkich, w tym z zapaleniem tkanki łącznej, zwłóknieniem i martwicą, bólem, obrzękiem i rumieniem)

4.4 Charakterystyka karboplatyny

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące karboplatyny. Dane dotyczące technologii alternatywnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu

Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla produktu preparatu Carboplatin-Ebewe® (Carboplatin-Ebewe ChPL).⁶

Tab. 32. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu -karboplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Carboplatin-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml Produkt Carboplatin-Ebewe jest dostępny w Polsce w następujących opakowaniach. <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol. 5 ml, 05909990450015, • 1 fiol. 15 ml, 05909990450022, • 1 fiol. 45 ml, 05909990450039, • 1 fiol. 60 ml, 05909990662753, • 1 fiol. 100 ml, 05909990662760.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, preparaty zawierające platynę, kod ATC: L01XA02
Substancja czynna	karboplatyna
Wskazania	Zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego, zarówno jako lek pierwszego rzutu, jak i w przypadku, gdy inne leki okazały się nieskuteczne. Drobnokomórkowy rak płuc.
Dawkowanie	Dotychczas nieleczeni dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek otrzymują karboplatynę w dawce 400 mg/m ² pc. w postaci krótkotrwałej infuzji dożylniej (podawanej przez 15 do 60 min). Poszczególne cykle terapii można powtarzać po czterotygodniowej przerwie i (lub) gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi co najmniej 2000 komórek/mm ³ , a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm ³ . Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w dawkach zależnych od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi.
Droga podania	Tylko do podawania dożylnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych. Lek wykazywał działanie porównywalne do działania cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu różnego rodzaju nowotworów, niezależnie od miejsca ich występowania. Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA wykazano podobieństwo mechanizmów działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna, wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skracającemu nić DNA”.

⁶ Wg komunikatu DGL za styczeń-grudzień 2020 r. (Komunikat DGL) kwota refundacji produktów Carboplatin-Ebewe była największa wśród wszystkich preparatów zawierających substancję czynną karboplatyna (największy udział w ramach grupy limitowej).

4.4.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny karboplatyny.

Tab. 33. Status rejestracyjny karboplatyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.10.1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.03.2013 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4500.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego, zarówno jako lek pierwszego rzutu, jak i w przypadku, gdy inne leki okazały się nieskuteczne. Drobnokomórkowy rak płuc.
Status leku sierocego	bd
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych

4.4.1.2 Przeciwwskazania

Stosowanie karboplatyny jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na karboplatynę lub na inne leki zawierające platynę;
- z istniejącymi wcześniej ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min); chyba że w ocenie lekarza i pacjenta oczekiwane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko;
- z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku;
- z krwawiącymi guzami;
- otrzymujących jednocześnie szczepienie przeciwko żółtej febrze;
- w okresie ciąży i karmienia piersią;
- z zaburzeniami słuchu.

4.4.1.3 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania karboplatyny. Spodziewane powikłania przedawkowania mogą być związane z mielosupresją oraz z zaburzeniem czynności wątroby, nerek i słuchu. Stosowanie większych niż zalecane dawek karboplatyny wiązało się z utratą wzroku.

4.4.1.4 Działania niepożądane

Częstość wymienionych niżej działań niepożądanych opiera się na danych z bazy obejmującej 1 893 pacjentów otrzymujących karboplatynę w monoterapii oraz danych z okresu po wprowadzeniu karboplatyny do obrotu.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, stosując następujące określenia częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 34. Działania niepożądane występujące u chorych stosujących karboplatynę.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Częstość nieznana	Wtórny nowotwór złośliwy związany z leczeniem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia*
	Częstość nieznana	Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość
	Często	Krwotok*
	Częstość nieznana	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna, zespół hemolitycznomocznicy
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Odwodnienie, jadłowstręt, hiponatremia, zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku
	Częstość nieznana	Udar naczyniowy mózgu*, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia, rzadkie przypadki utraty wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Ototoksyczność
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia układu krążenia*
	Częstość nieznana	Niewydolność serca*
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Zator*, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, nudności, ból brzucha
	Często	Biegunka, zaparcie, zaburzenia dotyczące błon śluzowych
	Częstość nieznana	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, zaburzenia skóry
	Częstość nieznana	Pokrzywka, wysypka, rumień, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia układu moczowo-płciowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ostabienie
	Częstość nieznana	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

*Prowadzące do zgonu u mniej niż 1% pacjentów. Prowadzące do zgonu zdarzenia sercowo-naczyniowe obejmują łącznie niewydolność serca, zator i udar naczyniowy mózgu.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą (FDA 2018):

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie 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 bez progresji choroby (w tym zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*),
- wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs, ang. *patient-reported outcomes*).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zgon,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- poważne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.

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.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.

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

Tab. 35. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®)
Komparator (C)	pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatiną
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>),• przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>),• odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>),• wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs, ang. <i>patient-reported outcomes</i>). Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zgon,• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,• poważne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną,• opracowania wtórne,• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7 Aneks


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header text]		
[Redacted header text]	[Redacted header text]	[Redacted header text]
[Redacted text block]	[Redacted text block]	[Redacted text block]

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

 The first column of the table contains six rows of text that has been completely redacted with black bars. The redaction covers the entire content of this column.		
--	--	--

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 36 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45.0) lub międzybłoniaka ogólnie ((ICD-10: C45) (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatność i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Katalog C. Leki dostępne w ramach chemioterapii								
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	97,20	102,06	102,06	bezpłatny	0,00
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89	bezpłatny	0,00
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0,00
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0,00
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0,00
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17	bezpłatny	0,00
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatność i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0,00
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0,00
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0,00
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0,00
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0,00
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0,00
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0,00
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatność i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,28	107,39	107,39	bezpłatny	0,00
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0,00
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0,00
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0,00
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0,00
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0,00
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0,00
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0,00
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0,00
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatność i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0,00
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0,00
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0,00
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0,00
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0,00
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0,00
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0,00
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0,00
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0,00
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatność i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0,00
	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00	bezpłatny	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0,00
	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21	bezpłatny	0,00
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	81,00	85,05	85,05	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatność i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990976096	118,80	124,74	124,74	bezpłatny	0,00
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0,00
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0,00
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	102,60	107,73	107,73	bezpłatny	0,00
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0,00
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	205,20	215,46	215,46	bezpłatny	0,00
Pemetreksedum	Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	05909991289362	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0,00
	Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	05909991289379	648,00	680,40	680,40	bezpłatny	0,00
	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05055565724613	302,40	317,52	136,08	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatność i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	05055565724736	2376,00	2494,80	1360,80	bezpłatny	0,00
	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	05055565724620	1512,00	1587,60	680,40	bezpłatny	0,00
	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991289393	286,20	300,51	136,08	bezpłatny	0,00
	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	05909991289409	1501,20	1576,26	680,40	bezpłatny	0,00
	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05907626706079	280,80	294,84	136,08	bezpłatny	0,00
	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05907626706086	1890,00	1984,50	680,40	bezpłatny	0,00
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	05909990672172	453,60	476,28	476,28	bezpłatny	0,00
	Temodal, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	05909990672219	635,04	666,79	666,79	bezpłatny	0,00
	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	05909990672233	816,48	857,30	857,30	bezpłatny	0,00
	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	05909990672158	90,72	95,26	95,26	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatność i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	05909990672196	1134,00	1190,70	1190,70	bezpłatny	0,00
	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05909990716999	22,68	23,81	23,81	bezpłatny	0,00
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719350	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0,00
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719367	324,00	340,20	340,20	bezpłatny	0,00
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719374	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0,00
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719343	43,20	45,36	45,36	bezpłatny	0,00
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719381	594,00	623,70	623,70	bezpłatny	0,00
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719336	10,80	11,34	11,34	bezpłatny	0,00
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 100 mg	5 kaps.	05909991288006	189,00	198,45	198,45	bezpłatny	0,00
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 140 mg	5 kaps.	05909991288037	264,60	277,83	277,83	bezpłatny	0,00
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 180 mg	5 kaps.	05909991288068	340,20	357,21	357,21	bezpłatny	0,00
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 20 mg	5 kaps.	05909991287979	37,80	39,69	39,69	bezpłatny	0,00
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 250 mg	5 kaps.	05909991288099	472,50	496,13	496,13	bezpłatny	0,00
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 5 mg	5 kaps.	05909991287948	9,45	9,92	9,92	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatność i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0,00
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0,00
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990173617	529,20	555,66	226,80	bezpłatny	0,00
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990173624	2646,00	2778,30	1134,00	bezpłatny	0,00
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	136,08	bezpłatny	0,00
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	261,88	274,97	204,12	bezpłatny	0,00
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	540,00	567,00	226,80	bezpłatny	0,00
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1285,20	1349,46	1134,00	bezpłatny	0,00
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68	bezpłatny	0,00
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40	bezpłatny	0,00
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatność i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0,00
	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0,00
	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	194,40	204,12	204,12	bezpłatny	0,00
	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	518,40	544,32	544,32	bezpłatny	0,00

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted header information]

[Redacted Title]						
[Redacted Subtitle]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■



[Redacted footer information]

Spis rysunków

Ryc. 1. Zasady postępowania diagnostycznego w złośliwym międzybłoniaku płucnej (PTOK 2021).	13
Ryc. 2. Wskaźniki 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na międzybłoniaka płucnej w Polsce (KRN).	18
Ryc. 3. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na międzybłoniaka płucnej w Polsce (KRN).	19
Ryc. 4. Zachorowalność na międzybłoniaka w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (KRN).	22
Ryc. 5. Trendy zachorowalności na międzybłoniaka w Polsce w latach 1999-2010 w wybranych grupach wieku (KRN).	22

Spis tabel


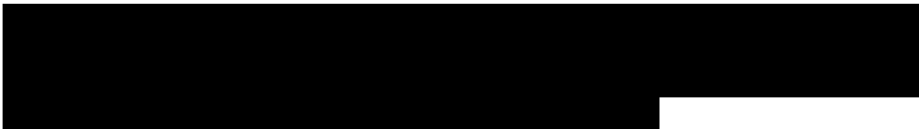
Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	7
Tab. 2. Klasyfikacja ICD-10 międzybłoniaka (ICD-10 2016).	10
Tab. 3. Opis zmiany pierwotnej, węzłów chłonnych i przerzutów w złośliwym międzybłoniaku płucnej zgodnie z klasyfikacją UICC TNM z 2017 r. (PTOK 2021).	14
Tab. 4. Stopnie zaawansowania złośliwego międzybłoniaka płucnej wg klasyfikacji UICC TNM z 2017 r. (PTOK 2021)	15
Tab. 5. Liczby zachorowań i liczby zgonów na międzybłoniaka i międzybłoniaka płucnej w latach 1999-2018 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN).	20
Tab. 6. Umieralność na międzybłoniaka w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku (KRN).	23
Tab. 7 Trendy umieralności na międzybłoniaka w Polsce w latach 1999-2010 w wybranych grupach wieku (KRN).	24
Tab. 8. Obciążenie międzybłoniakiem w Polsce w 2019 r. - DALY, YLD, YLL (liczba/współczynnik na 100 000 osób) (IHME 2019).	25
Tab. 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	29
Tab. 10. Oszacowania liczby chorych z międzybłoniakiem (ICD-10: C45) w kolejnych latach w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2018.	32
Tab. 11. Odsetek chorych z międzybłoniakiem płucnej na podstawie danych literaturowych.	33
Tab. 12. Odsetek chorych z międzybłoniakiem płucnej na podstawie danych literaturowych.	33
Tab. 13. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	34
Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	35
Tab. 15. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	36
Tab. 16. Działanie niepożądane nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w MPM.	39
Tab. 17. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia lub wymagające podania dużych dawek kortykosteroidów według schematu dawkowania.	40
Tab. 18. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	43
Tab. 19. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	44
Tab. 20. Wnioskowany sposób finansowania.	46
.....	47
.....	50
.....	51
Tab. 24. Stanowiska AOTMiT dla terapii stosowanych w leczeniu międzybłoniaka płucnej.	54

Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w analizowanym wskazaniu.	58
Tab. 26. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - pemetreksed.	62
Tab. 27. Status rejestracyjny pemetreksedu.	64
Tab. 28. Częstość występowania działań niepożądanych wszystkich stopni niezależnie od związku przyczynowo - skutkowego, obserwowanych w głównych badaniach rejestracyjnych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.	66
Tab. 29. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - cisplatyna.	70
Tab. 30. Status rejestracyjny cisplatyny.	71
Tab. 31. Działania niepożądane (wg MedDRA) zgłaszane podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.	73
Tab. 32. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - karboplatyna.	75
Tab. 33. Status rejestracyjny karboplatyny.	76
Tab. 34. Działania niepożądane występujące u chorych stosujących karboplatynę.	77
Tab. 35. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	81
Tab. 36 Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45.0) lub międzybłoniaka ogólnie ((ICD-10: C45) (Obwieszczenie MZ)..	86
	96
	97

BTS 2018	Woolhouse I., Bishop L., Darlison L., et al., British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma, <i>Thorax</i> , 2018, 73, i1-i30.
CADTH 2021	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Nivolumab-ipilimumab. https://www.cadth.ca/nivolumab-ipilimumab [dostęp: 14.10.2021 r.]
Cancer Research	Cancer Research. Mesothelioma statistics. https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/mesothelioma [dostęp: 14.10.2021 r.]
Carbone 2017	Carbone, M., Yang, H., Mesothelioma: recent highlights. <i>Ann Transl Med.</i> , 2017, 5(11): 238.
Carbone 2019	Carbone M., Adusumilli P. S., Alexander H. R., et al., Mesothelioma: Scientific Clues for Prevention, Diagnosis, and Therapy, <i>CA Cancer J Clin</i> , 2019;69(5), 402-409.
Carboplatin-Ebewe ChPL	Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 14.10.2021 r.]
Cisplatin-Ebewe ChPL	Cisplatin-Ebewe (cisplatyna). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 14.10.2021 r.]
Daumont 2019	Daumont, M., Nwokeji, E., Lubeck, D., Gleeson, M., Penrod, J. R., et al., Treatment Patterns and Outcomes in Advanced Malignant Pleural Mesothelioma: Surveillance, Epidemiology, and End Results Data, <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 2019, 14, 105, S482-S483.
EMA Orphan	European Medicines Agency (EMA). Orphan designation: Overview. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview [dostęp: 14.10.2021 r.]
Enewold 2017	Enewold, L., Sharon, E. and Thomas, A., Patterns of care and survival among patients with malignant mesothelioma in the United States. <i>Lung Cancer</i> , 2017, 112: 102-108.
ERS/ESTS/EACTS/ESTRO 2020	Scherpereel A., Opitz I., Berghmans T., et al., ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma, <i>European Respiratory</i> , 2020. Opitz I., Scherpereel A., Berghmans T., et al., ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma, <i>Eur J Cardiothorac Surg</i> , 2020, 58(1):1-24.
ESMO 2015	Baas P., Fennel D., Kerr K. M., Van Schil P. E., Haas R. L., Peters S., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , 2015, 26, Supplement 5, v31-v95. https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/malignant-pleural-mesothelioma [dostęp: 14.10.2021 r.]
FDA 2018	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. https://www.fda.gov/media/71195/download [dostęp 14.10.2021 r.]
GBD 2016	GBD 2016 Occupational Carcinogens Collaborators. Global and regional burden of cancer in 2016 arising from occupational exposure to selected carcinogens: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. <i>Occup Environ Med</i> 2020; 77:151-159.
Gemcitabine Accord ChPL	Gemcitabine Accord ChPL (gemcytabina). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 14.10.2021 r.]

Gemsol ChPL	Gemsol (gemcytabina). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 14.10.2021 r.]
GLOBOCAN 2020	World Helath Organisation. International Agency for Research on Cancer. https://gco.iarc.fr/today/home , https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/18-Mesothelioma-fact-sheet.pdf , https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf [dostęp: 04.10.2021 r.]
Hiriart 2019	Hiriart, E., Deepe, R. and Wessels, A., Mesothelium and Malignant Mesothelioma. <i>J Dev Biol</i> , 2019, 7(2).
ICD-10 2016	ICD-10 Version: 2016. https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C45-C49 [dostęp: 14.10.2021 r.]
IHME 2019	Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). http://www.healthdata.org/gbd [dostęp: 14.10.2021 r.]
Inui 2002	Inui A., Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management, <i>CA Cancer J Clin</i> , 2002, 52, 72-91.
Komunikaty DGL	Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za rok 2020. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-rok-2020 [dostęp: 14.10.2021 r.]
Kovac 2012	Kovac V., Zwitter M., Zagar T., Improved survival after introduction of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma in Slovenia: Population-based survey of 444 patients, <i>Radiol Oncol</i> , 2012, 46(2): 136-144.
Kowalski 2011	Kowalski D. M., Krawczyk P., et al., Pemetreksed w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> , 2011, 7, 6, 292-300.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 14.10.2021 r.]
Krzakowski 2005	Krzakowski M., Postępy w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> , 2005, 1, 3, 132-140
Mayoclinic 2020	Mayoclinic.org. Pericardial effusion. 2020. https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pericardial-effusion/symptoms-causes/syc-20353720 [dostęp: 14.10.2021 r.]
Molinari Mesothelioma	Molinari L., Stevenson J., Mesothelioma Types by Location. Mesothelioma.com. https://www.mesothelioma.com/mesothelioma/types/#author-bio [dostęp: 14.10.2021 r.]
Navelbine ChPL	Navelbine (winrelbina). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 14.10.2021 r.]
Mercadante 2016	Mercadante, S., Degiovanni, D. and Casuccio, A., Symptom burden in mesothelioma patients admitted to home palliative care. <i>Current Medical Research and Opinion</i> , 2016, 32(12): 1985-1988.
Neumann 2013	Neumann V., Löseke S., Nowak D., Herth F. J., Tannapfel A., Malignant Pleural Mesothelioma, <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2013; 110(18): 319-26.
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network. Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021 - February 16, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm_blocks.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]

NCI 2021	National Cancer Institute. Malignant Mesothelioma Treatment. https://www.cancer.gov/types/mesothelioma/hp/mesothelioma-treatment-pdq [dostęp: 14.10.2021 r.]
NCPE 2021	National Centre for Pharmacoeconomics. Nivolumab in combination with ipilimumab (Opdivo® and Yervoy®). http://www.ncpe.ie/drugs/nivolumab-in-combination-with-ipilimumab-opdivo-and-yervoy-malignant-pleural-mesothelioma-hta-id-21018/ [dostęp: 14.10.2021 r.]
Neocitec ChPL	Neocitec (winorelbina). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 14.10.2021 r.]
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma [ID1609]. In development [GID-TA10498]. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10498 [dostęp: 14.10.2021 r.]
Noonan 2017	Noonan, C. W., Environmental asbestos exposure and risk of mesothelioma. <i>Ann Transl Med.</i> , 2017, 5(11): 234.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r [dostęp: 14.10.2021 r.]
Opitz 2019	Opitz, I., Bille, A., Tsourti, Z., Nakaerts, K., Ampollini, L., et al., IBS06. 01 Realtime Data from Europe ETOP/ESTS Database. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 2019, 14(10): S93-S94.
Opdivo ChPL	Opdivo® (nivolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
Orphanet	Orphanet. Pleural mesothelioma. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=50251 [dostęp: 14.10.2021 r.]
PBAC 2021	Australian Government. Department of Health. PBAC. Nivolumab and ipilimumab. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/nivolumab-and-ipilimumab-nivolumab-injection-concentrate_f [dostęp: 14.10.2021 r.]
Pemetrexed Accord ChPL	Pemetrexed Accord (pemetreksed). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.10.2021 r.]
Płużański 2014	Płużański A., Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1, <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> , 2014, 64, 4, 331-335.
PTOK 2021	Krzakowski M., Jassem J., et al., Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2021. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/85620 [dostęp: 05.10.2021 r.]
Raeseide 2016	Raeseide M. C., Gormly K., Neuhaus S. J. et al., Primary pericardial mesothelioma presenting as multiple pericardial masses on CT; a case report, <i>BJR Case Rep</i> 2016; 2: 20150295.
Robinson 2012	Robinson, B. M., Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. <i>Ann Cardiothorac Surg</i> , 2012, 1(4): 491-496.

Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Saddoughi 2018	Saddoughi, S. A., Abdelsattar, Z. M., Blackmon, S. H., National Trends in the Epidemiology of Malignant Pleural Mesothelioma: A National Cancer Data Base Study. <i>Ann Thorac Surg</i> , 2018, 105(2): 432-437.
Seligson 2017	Seligson, M. T., Surowiec, S. M., Superior vena cava syndrome. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441981/ [dostęp: 14.10.2021 r.]
Shavelle 2017	Shavelle R., Vavra-Musser K., Lee J., Brooks J., Life Expectancy in Pleural and Peritoneal Mesothelioma, <i>Lung Cancer Int.</i> , 2017: 2782590.
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium. Nivolumab (Opdivo). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-smc2385/ [dostęp:14.10.2021 r.]
Szczeklik 2019	Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2019.
Ustawa refundacyjna 2011	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).
Van Zandwijk 2013	Van Zandwijk N., Clarke C., Henderson D., et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma, <i>J Thorac Dis</i> , 2013, 5(6): E254-E307.
	
WHO DALY	World Health Organization. Disability-adjusted life years (DALYs). https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158 [dostęp: 14.10.2021 r.]
Yervoy ChPL	Yervoy (ipilimumabm). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 04.10.2021 r.]