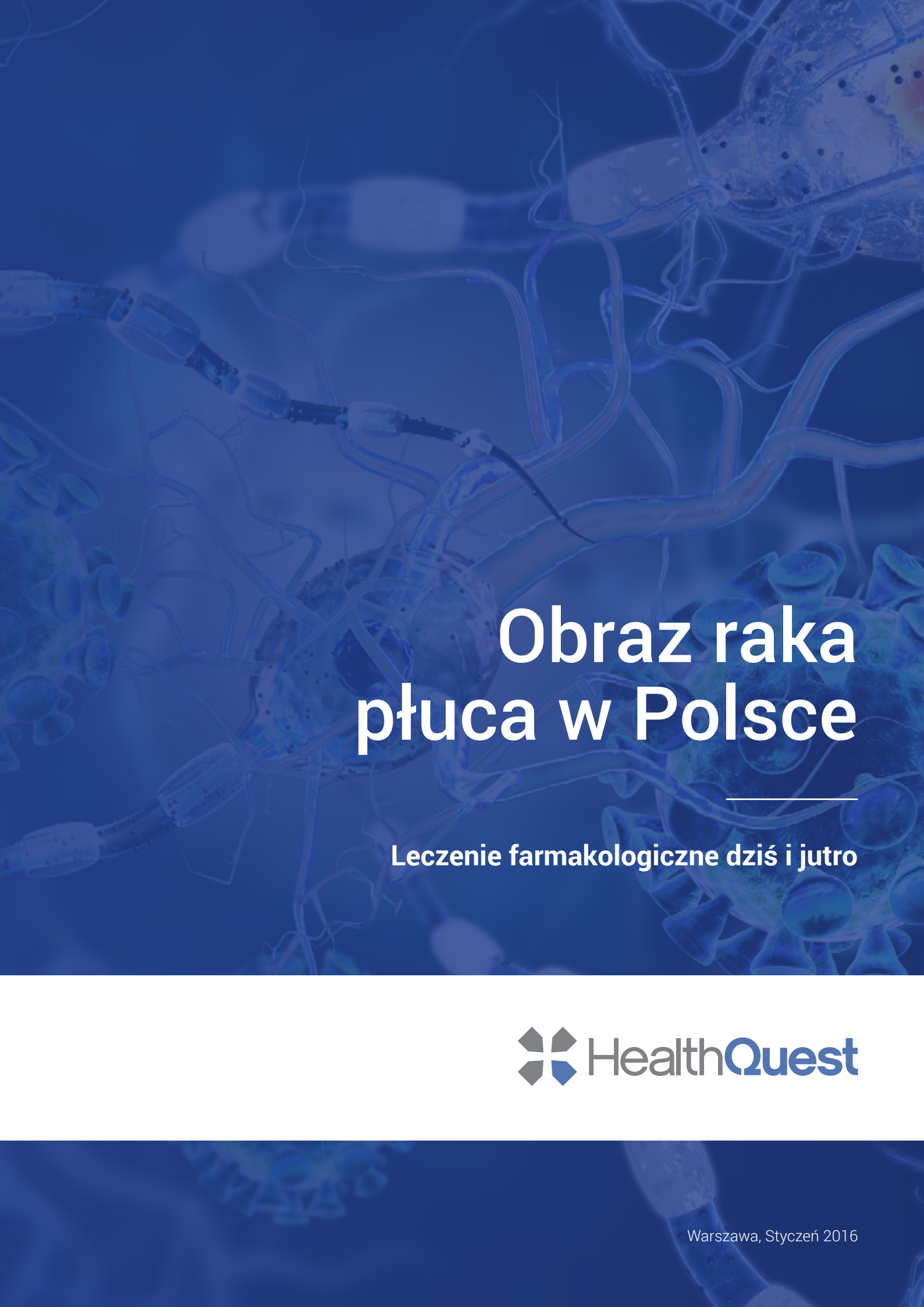




Obraz raka płuca w Polsce

Leczenie farmakologiczne dziś i jutro



OBRAZ RAKA PŁUCA W POLSCE – LECZENIE FARMAKOLOGICZNE DZIŚ I JUTRO

KOMENTARZ DO RAPORTU

Rak płuca stanowi jedno z największych zagrożeń populacyjnych, co wynika – przede wszystkim – z rozpoznawania u większości chorych w stadium zaawansowanym oraz agresywnego przebiegu naturalnego z częstym występowaniem przerzutów i oporności na leczenie. W Polsce rak płuca jest rozpoznawany u około 22 000 osób rocznie. Zachorowalność u mężczyzn zmniejsza się w ostatnich latach, ale niekorzystnym zjawiskiem jest znaczne zwiększenie zachorowalności u kobiet (w 2005 roku około 4800 zachorowań wobec ponad 7600 w 2015 roku). Podobne tendencje dotyczą umieralności – liczba zgonów z powodu raka płuca u mężczyzn zmniejszyła się w ostatniej dekadzie, podczas gdy u kobiet jest obecnie najczęstszą przyczyną zgonów na nowotwory. W ostatnim czasie odnotowano niewielkie zwiększenie wskaźnika 5-letnich przeżyć chorych na raka płuca z 11,5% u osób z rozpoznaniem w latach 1999-2004 do 13,4% dla chorych, u których raka płuca stwierdzono w latach 2005-2009.

Niekorzystne rokowanie osób z rozpoznaniem raka płuca stanowi wyzwanie na całym świecie. Szansy uzyskania lepszej sytuacji należy szukać w skuteczniejszej profilaktyce pierwotnej (dalsze ograniczenie narażenia na działanie szkodliwych produktów spalania tytoniu), wczesnym wykrywaniu i sprawnym ustalaniu zaawansowania oraz rozpoznania patomorfologicznego, zwiększeniu odsetka chorych poddawanych doszczętnemu leczeniu chirurgicznemu, poszerzeniu możliwości stosowania nowoczesnych metod radioterapii oraz radiochemioterapii i racjonalizacji leczenia systemowego. Racjonalizacja leczenia systemowego obejmuje prawidłowość wykorzystywania chemioterapii (np. kwalifikowanie chorych z rzeczywistymi szansami uzyskania korzyści lub dostosowanie leków do typu histologicznego) oraz używanie – w uzasadnionych sytuacjach klinicznych – dostępnych leków ukierunkowanych (w Polsce – leki anty-EGFR i stosowane w przypadku rearanżacji genu ALK).

W zakresie przeciwdziałania zagrożeniom związanym z rakiem płuca istnieje wiele wyzwań. Należy dążyć do tworzenia ośrodków posiadających pełne możliwości postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (tzw. centra doskonałości). Konieczne jest zwiększenie odsetka doszczętnych resekcji miększu płucnego w następstwie wcześniejszego rozpoznawania raka płuca. Niezbędne jest skrócenie czasu oczekiwania na wyniki badań patomorfologicznych oraz zwiększenie udziału radioterapii (szczególnie skojarzonego postępowania z udziałem radioterapii i chemioterapii). Wykorzystanie systemowego leczenia powinno być bardziej racjonalne, co oznacza prawidłowe kwalifikowanie i prowadzenie chemioterapii oraz zwiększenie możliwości leczenia ukierunkowanego na cele molekularne. Ostatni z wymienionych problemów jest związany – przede wszystkim – z niewłaściwą organizacją badań molekularnych czynników predykcyjnych (niedostateczna liczba laboratoriów wykonujących badania zgodnie z standardami oraz niewłaściwy system finansowania diagnostyki molekularnej). Ważnym elementem jest zwiększenie możliwości udziału chorych w kontrolowanych badaniach klinicznych nad nowymi metodami leczenia oraz korzystanie z bardziej nowoczesnych metod określania wartości nowych leków. Niezwykle istotne jest również zapewnienie właściwej opieki nad chorymi po przebytych leczeniu i wczesne wykrywanie nawrotów oraz powikłań.

Raport pt. OBRAZ RAKA PŁUCA W POLSCE – przygotowany przez HealthQuest – jest wartościowym opracowaniem, które zwraca uwagę na wybrane problemy w zwalczaniu zagrożeń związanych z rakiem płuca w Polsce. Raport stanowić powinien punkt wyjścia dla dyskusji i działań zmierzających do poprawy obecnej sytuacji.

Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Warszawa, 28 lutego 2016 roku

Cel raportu

Celem raportu jest analiza farmakologicznego leczenia raka płuca w Polsce.

Podsumowanie



Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym w Polsce (ponad 21 tys. zachorowań rocznie) oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce (ponad 22 tys. zgonów rocznie).



Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych (przeżycie 5-letnie w Polsce wynosi 13,4%).



Rak płuca powoduje największą utratę lat życia skorygowanych niesprawnością spośród wszystkich nowotworów złośliwych oraz generuje największe po raku piersi koszty związane z niezdolnością do pracy.



Leczenie raka płuca w Polsce jest niedofinansowane, a wydatki refundacyjne są znacznie niższe w porównaniu do innych krajów europejskich.



Leki o udowodnionej skuteczności w leczeniu raka płuca zalecane w europejskich i amerykańskich wytycznych oraz zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej nie są refundowane w Polsce - leczenie farmakologiczne raka płuca w Polsce obejmuje jedynie chemioterapię i inhibitory EGFR i ALK.



Leczenie farmakologiczne raka płuca jest przedmiotem intensywnych badań, z czego najbardziej obiecujące wydają się być leki immunologiczne.



Leczenie raka płuca, pomimo wagi społecznej problemu, wydaje się nie być priorytetem w Polsce.

Spis treści

Indeks skrótów.....	7
1. Rak płuca.....	8
Epidemiologia.....	10
Rokowanie.....	13
Obciążenie chorobą.....	15
2. Finansowanie leczenia raka płuca w Polsce.....	16
3. Innowacyjne leczenie farmakologiczne raka płuca.....	20
4. Dostępność nowoczesnego leczenia dla chorego na raka płuca.....	24
5. Leczenie farmakologiczne w trakcie badań klinicznych.....	30
6. Wnioski i zalecenia.....	32
7. Spis tabel.....	33
8. Spis rycin.....	33
9. Piśmiennictwo.....	34

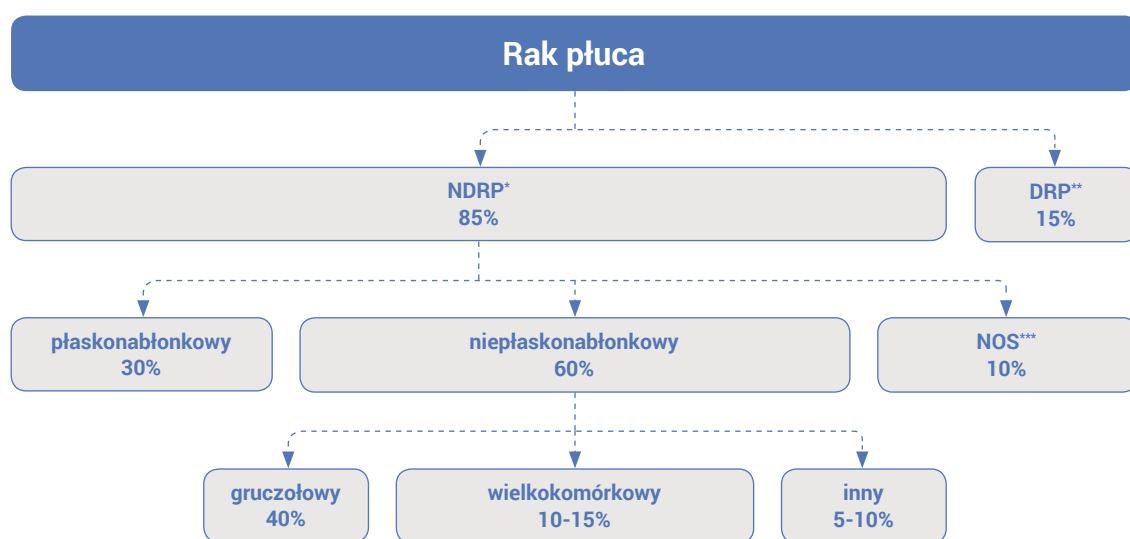
Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (<i>ang. best supportive care</i>)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (<i>ang. disability adjusted life years</i>)
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration)
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	nieokreślony (<i>ang. not otherwise specified</i>)
ORR	odsetek odpowiedzi obiektywnych (<i>ang. objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (<i>ang. overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (<i>ang. progression-free survival</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne

1. Rak płuca

Rak płuca (ang. lung cancer) to nowotwór złośliwy tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) lub pęcherzyków płucnych. W zależności od rodzaju komórek nowotworowych wyróżnia się niedrobnokomórkowego (NDRP) i drobnokomórkowego (DRP) raka płuca^{1,2,3}.

Ryc. 1. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego^{2,3,4,5}



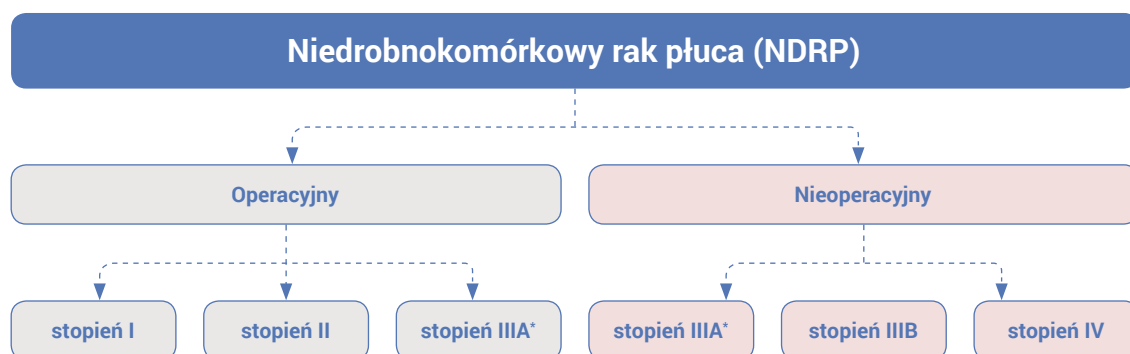
* NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca.

** DRP - drobnokomórkowy rak płuca.

*** NOS - nieokreślony (ang. not otherwise specified).

Rak płuca najczęściej diagnozowany jest w IIIB lub IV stadium zaawansowania (60% chorych) wymagającym leczenia farmakologicznego⁶.

Ryc. 2. Podział NDRP w zależności od stopnia zaawansowania²



* część chorych.

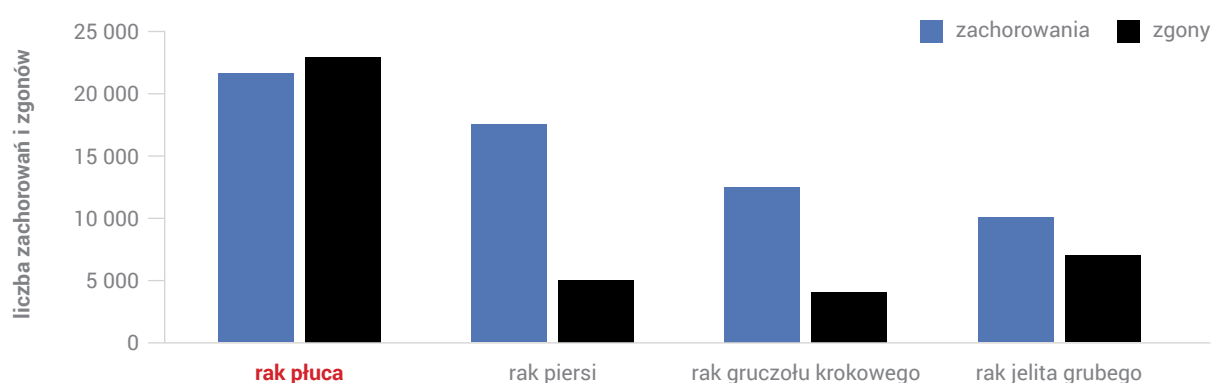


**Rak płuca najczęściej
diagnozowany jest
w stadium zaawansowanym
wymagającym leczenia
farmakologicznego**

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce.

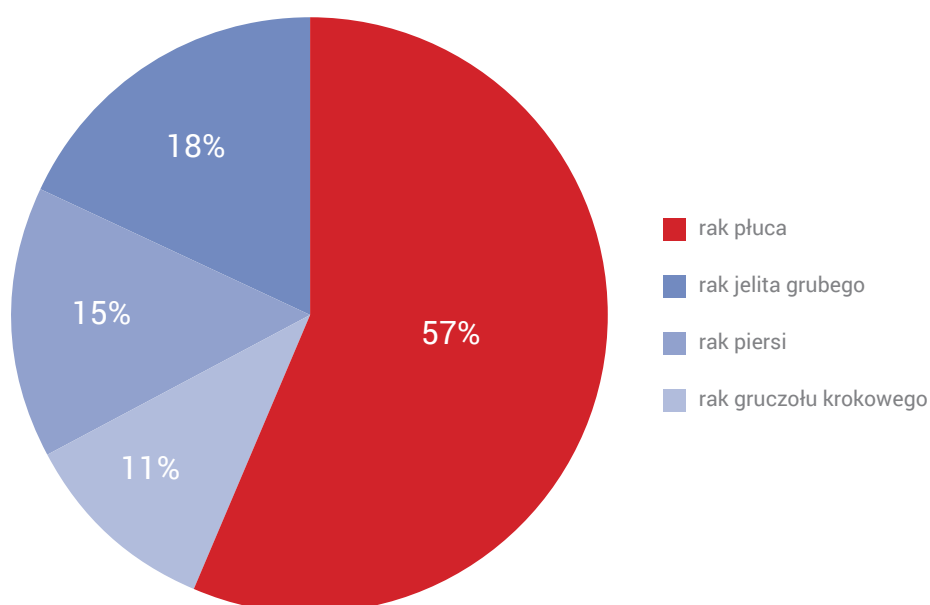
W 2013 r. w Polsce raportowano 21 524 nowych przypadków zachorowań na raka płuca oraz 22 628 zgonów z powodu raka płuca – najwięcej spośród wszystkich nowotworów złośliwych⁷.

Ryc. 3. Liczba zachorowań i zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2013 r.⁷



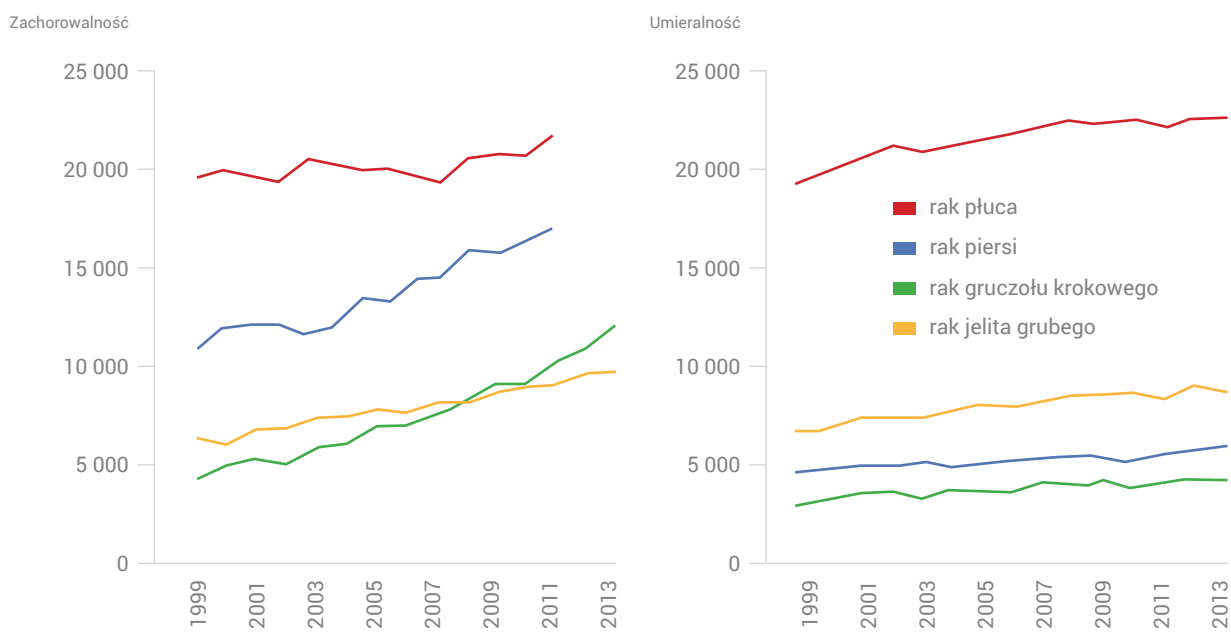
W 2013 r. w Polsce rak płuca był przyczyną większej liczby zgonów niż trzy kolejne najczęściej występujące nowotwory złośliwe, tj. rak piersi, rak gruczołu krokowego i rak jelita grubego łącznie.

Ryc. 4. Udział zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2013 r.⁷



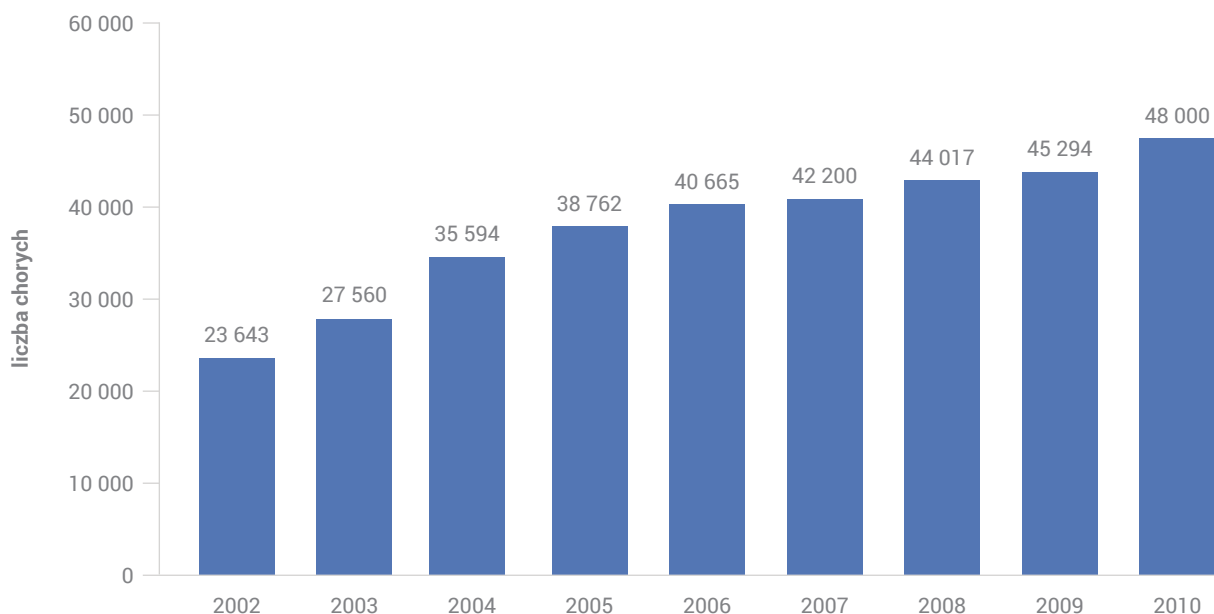
W ostatnich latach obserwowany jest wzrost zachorowalności i umieralności na raka płuca w Polsce, w tym stabilizacja ich wyników u mężczyzn oraz ich wzrost u kobiet. Wskaźniki zachorowalności i umieralności dla raka płuca są najwyższe spośród wszystkich nowotworów złośliwych⁷.

Ryc. 5. Zachorowalność i umieralność na raka płuca w Polsce w latach 1999-2013⁷



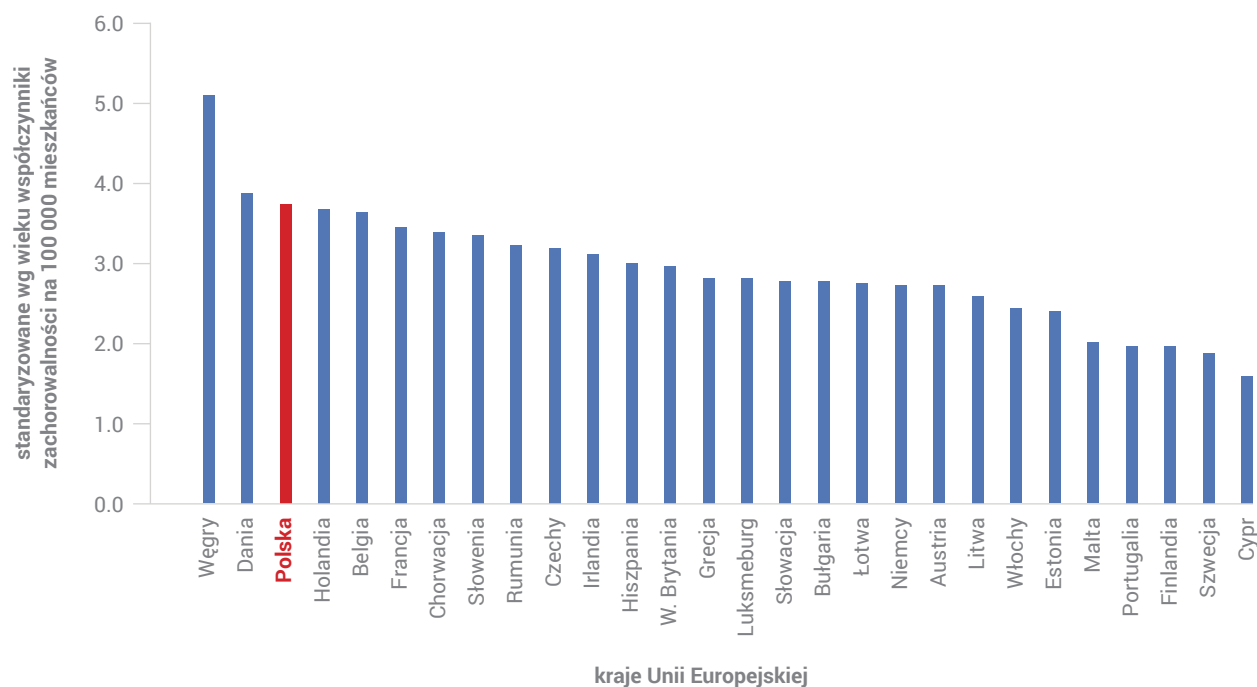
Zgodnie z danymi NFZ liczba leczonych chorych na raka płuca w Polsce systematycznie rośnie - rocznie przybywa średnio ok. 4% nowych pacjentów⁸.

Ryc. 6. Liczba leczonych chorych na raka płuca w Polsce w latach 2002-2010⁸



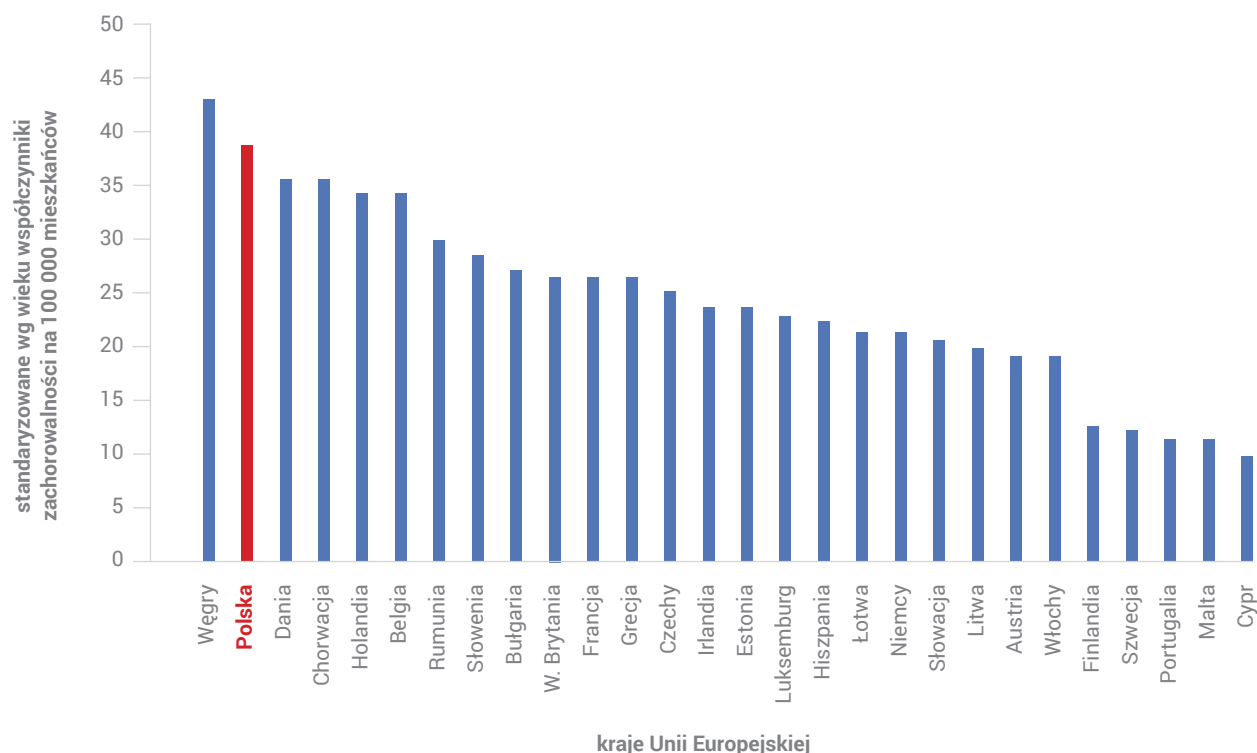
W 2012 r. Polska zajmowała trzecie miejsce pod względem zachorowalności na raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej⁹.

Ryc. 7. Zachorowalność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r.⁹



W 2012 r. Polska zajmowała drugie miejsce pod względem umieralności z powodu raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej⁹.

Ryc. 8. Umieralność z powodu raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r.⁹

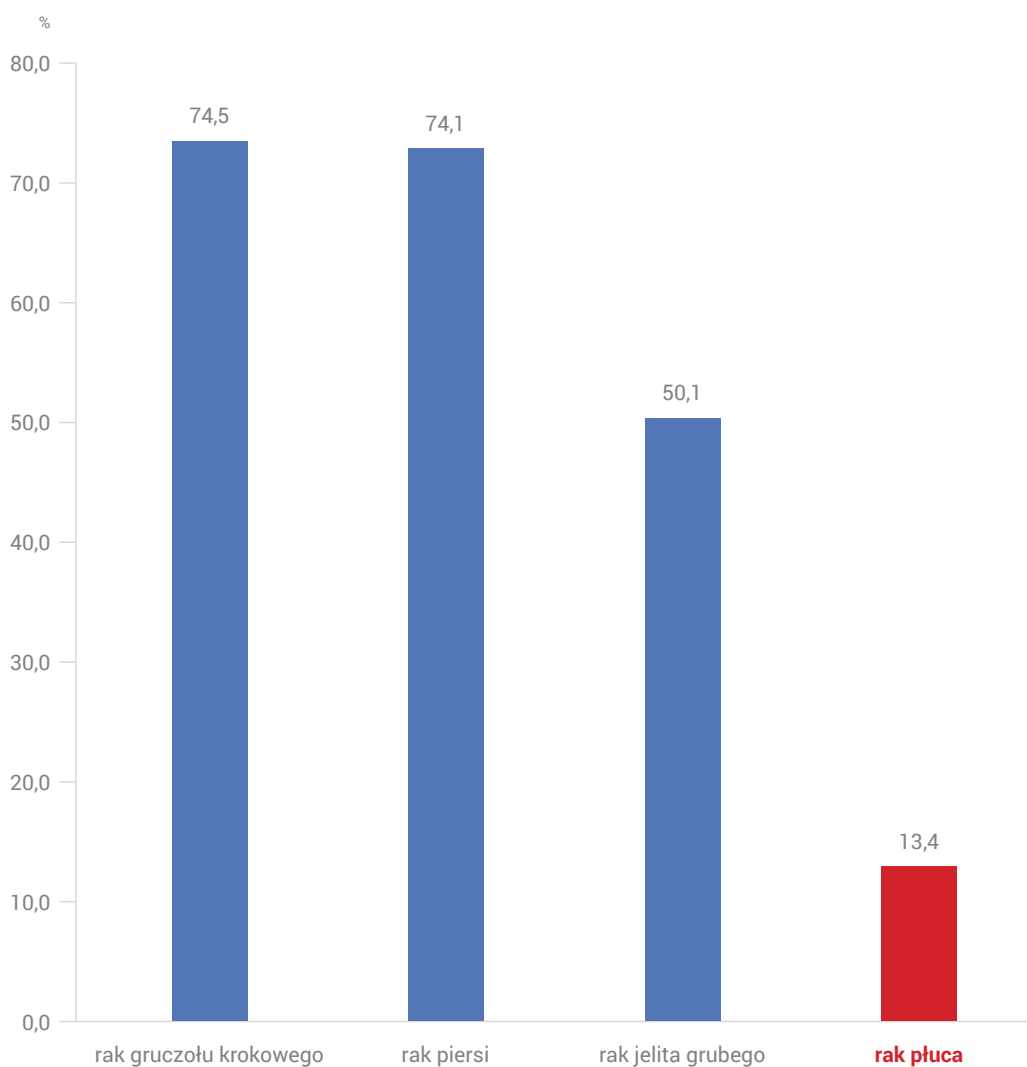


Rokowanie

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych - przeżycie 5-letnie chorych na raka płuca w Polsce wynosi 13,4%.

Wskaźnik 5-letniego przeżycia u chorych na raka płuca wynosi 13,4% i jest znacznie niższy w porównaniu do innych najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce, tj. raka piersi, raka gruczołu krokowego i raka jelita grubego¹⁰.

Ryc. 9. Odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce¹⁰





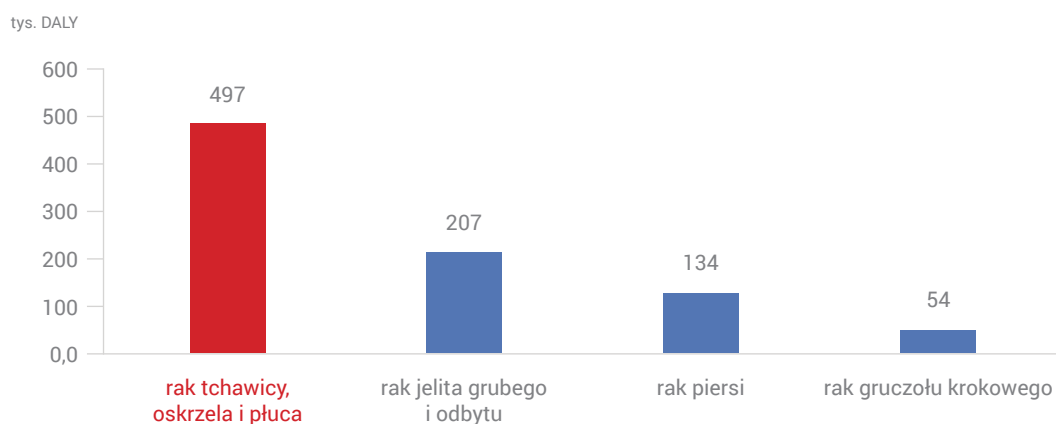
**Rak płuca w Polsce
generuje największe po raku
piersi koszty związane
z niezdolnością do pracy**

Obciążenie chorobą

Rak płuca powoduje największą utratę lat życia skorygowanych niesprawnością spośród wszystkich nowotworów złośliwych.

Rak płuca powodował 2-krotnie większe w porównaniu do drugiego w kolejności raka jelita grubego i odbytu obciążenie nowotworem złośliwym w Polsce w 2010 r. – ok. 497 tys. utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY)¹¹.

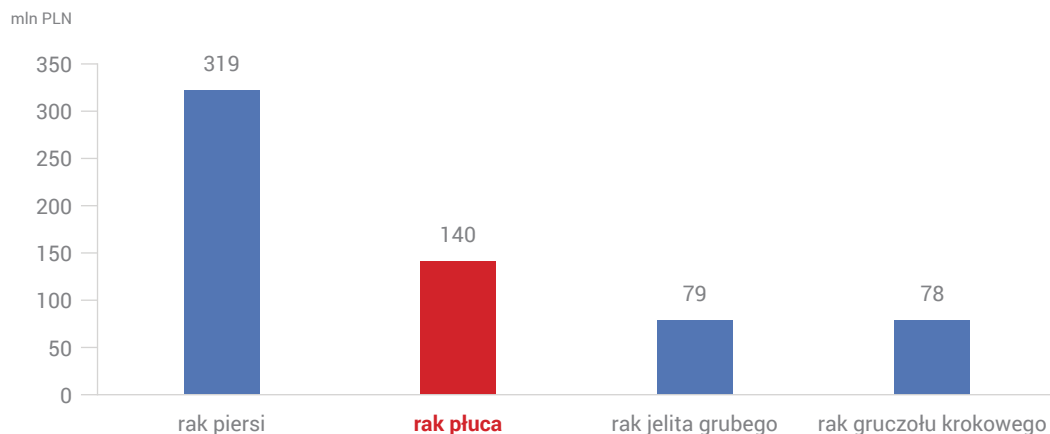
Ryc. 10. Liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) z powodu raka płuca w Polsce w 2010 r.¹¹



Rak płuca jest drugim po raku piersi nowotworem złośliwym generującym najwyższe koszty absencji chorobowej w Polsce – ok. 140 mln PLN w 2014 r.^{12,13,14}

Rak płuca w Polsce generuje największe po raku piersi koszty związane z niezdolnością do pracy.

Ryc. 11. Koszty absencji chorobowej w Polsce w 2014 r. z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych^{12,13,14}



2. Finansowanie leczenia raka płuca w Polsce

Pomimo warunkowych rekomendacji AOTMiT dla erlotynibu i afatynibu oraz negatywnej rekomendacji dla gefitynibu w II linii leczenia NDRP leki te weszły do wykazu leków refundowanych, co wynika z silnej potrzeby medycznej i sugeruje zrozumienie potrzeby finansowania nowoczesnych technologii stosowanych w leczeniu raka płuca przez płatnika^{15,16}.

Tab. 1. Zestawienie rekomendacji AOTMiT oraz statusu finansowania leków wskazanych w leczeniu raka płuca^{15,16}

Lek	Opłacalność	Rekomendacja	Refundacja	Zgodność AOTMiT i MZ
I linia				
erlotynib	nie	pozytywna warunkowa	tak	✗
gefitynib	nie	pozytywna warunkowa	tak	✗
afatynib	nie	pozytywna warunkowa	tak	✗
docetaksel	nie	negatywna	tak	✗
pemetreksed	tak	pozytywna	tak	✓
kryzotynib	nie	negatywna	tak	✗
II linia				
erlotynib	nie	pozytywna warunkowa	tak	✗
gefitynib	nie	negatywna	tak	✗
afatynib	nie	pozytywna warunkowa	tak	✗
docetaksel	tak	pozytywna	tak	✓
pemetreksed	tak	pozytywna	tak	✓
niwolumab	nie	negatywna	nie	✓
nintedanib	nie	negatywna	nie	✓
pembrolizumab	w trakcie oceny AOTMiT			

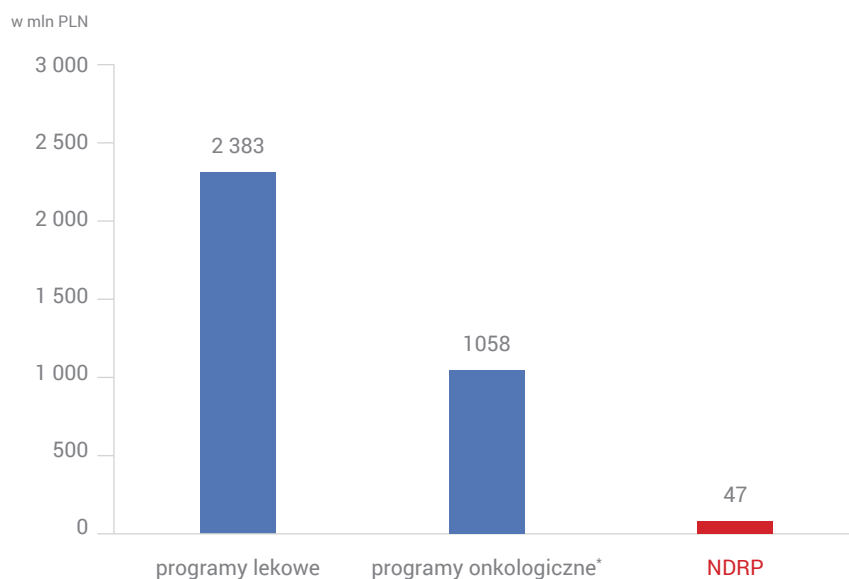
AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; MZ – Ministerstwo Zdrowia.

A close-up photograph of a hand typing on a computer keyboard. In the background, a silver stethoscope is visible on a white surface, suggesting a medical or healthcare context. A semi-transparent red rectangular box is positioned on the right side of the image, containing white text.

**Leczenie raka płuca w Polsce
jest niedofinansowane,
a wydatki NFZ są znacznie
niższe w porównaniu do
innych krajów europejskich**

W ciągu ostatnich 12 miesięcy (wrzesień 2014 - sierpień 2015) wydatki na program leczenia NDRP wynosiły ok. 2,0% (47 mln PLN)¹⁷ całkowitych wydatków NFZ na programy lekowe (2 383 mln PLN) i 4,5% całkowitych wydatków na programy onkologiczne (1 058 mln PLN)¹⁷.

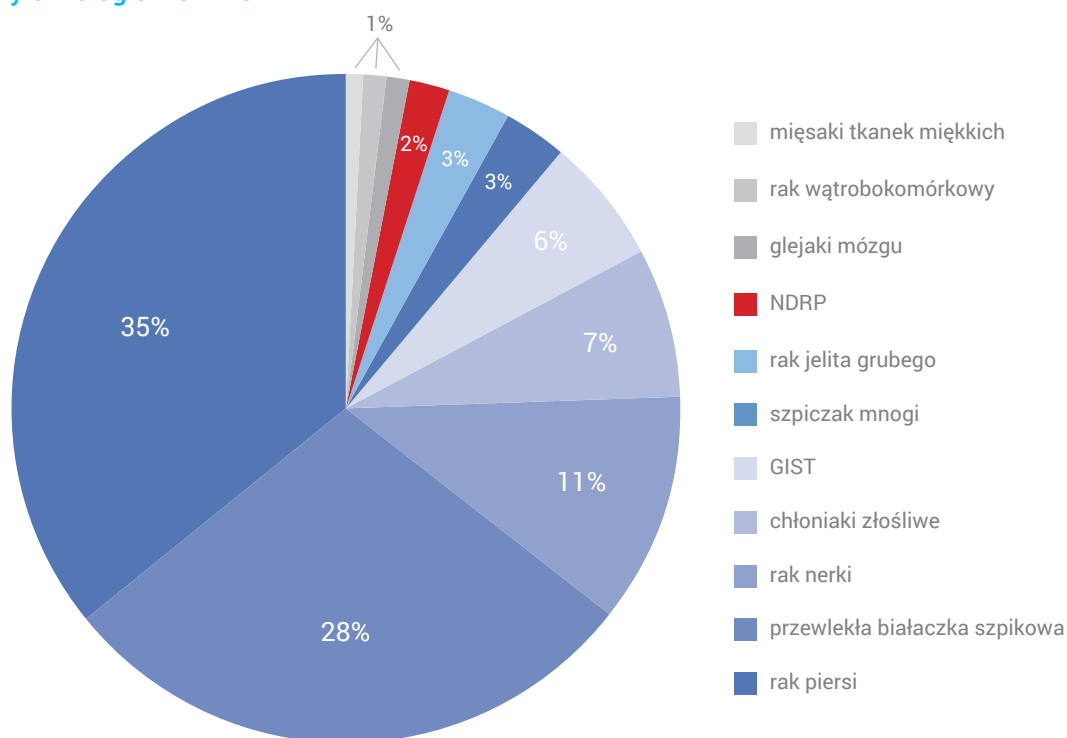
Ryc. 12. Wydatki NFZ na programy leczenia NDRP w stosunku do całkowitych wydatków na programy lekowe i programy onkologiczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy (wrzesień 2014 – sierpień 2015)¹⁷



* z wykluczeniem programu B.12, ponieważ rytuksymab stosowany jest też w innych programach.

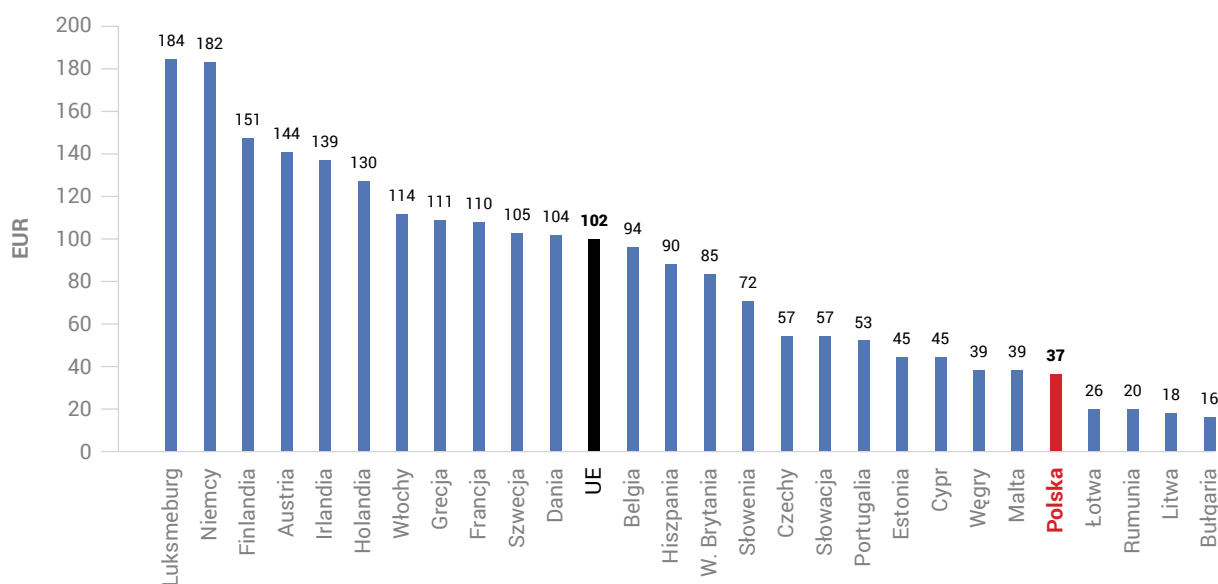
W 2012 roku wydatki na program leczenia NDRP wynosiły ok. 2% (45 mln PLN) całkowitych wydatków NFZ na programy onkologiczne (842 mln PLN)¹⁸.

Ryc. 13. Udział wydatków NFZ na programy leczenia NDRP w stosunku do wydatków na pozostałe programy onkologiczne w 2012 r.¹⁸



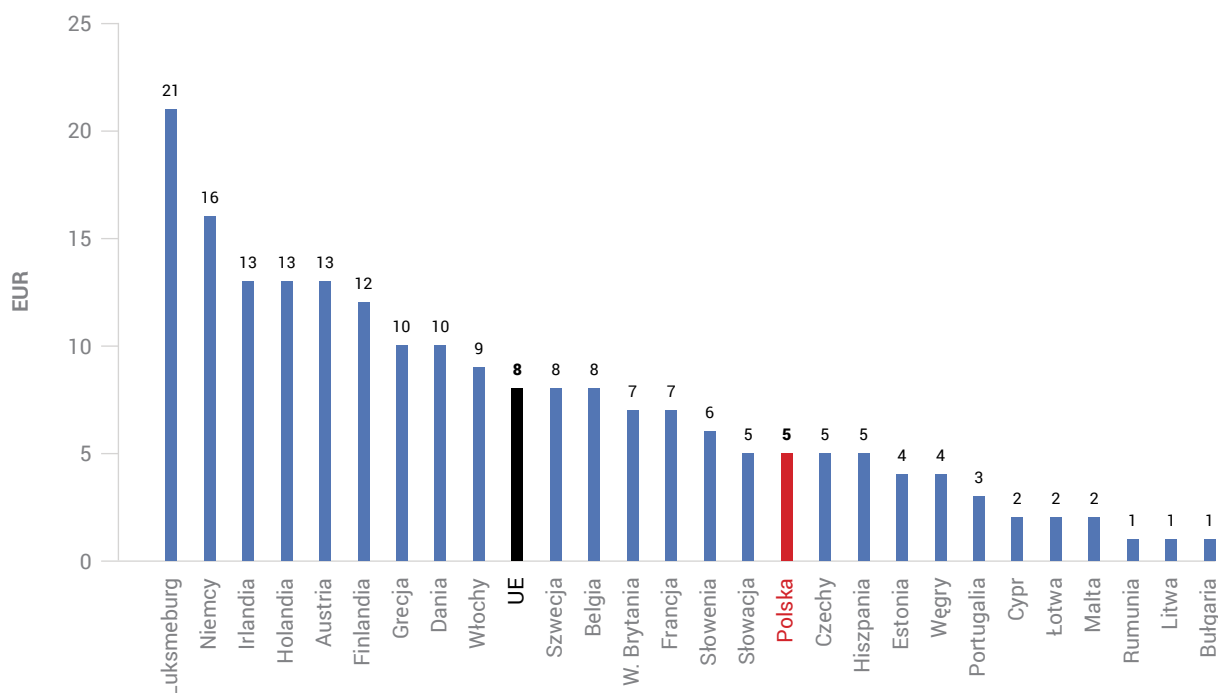
W 2009 r. Polska zajmowała 23 miejsce wśród 27 krajów Unii Europejskiej pod względem wydatków na leczenie onkologiczne w przeliczeniu na 1 osobę i była znacznie poniżej średniej dla Unii Europejskiej (37 EUR vs 102 EUR)¹⁹.

Ryc. 14. Wydatki na leczenie onkologiczne w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2009 r.¹⁹



W 2009 r. Polska zajmowała 16 miejsce wśród 27 krajów Unii Europejskiej pod względem wydatków na leczenie raka płuca w przeliczeniu na 1 osobę i jest znacznie poniżej średniej dla Unii Europejskiej (5 EUR vs 8 EUR)¹⁹.

Ryc. 15. Wydatki na leczenie raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w przeliczeniu na 1 osobę w 2009 r.¹⁹



3. Innowacyjne leczenie farmakologiczne raka płuca

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania wielu opcji terapeutycznych w leczeniu raka płuca w zależności od typu histologicznego nowotworu, obecności mutacji oraz linii leczenia^{20,21}.

Tab. 2. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących farmakologicznego leczenia raka płuca (NCCN 2016, NICE 2015)^{20,21}

Etap terapii	Niepłaskonabłonkowy NDRP			Płaskonabłonkowy NDRP
	Brak mutacji	Mutacja genu <i>EGFR</i>	Mutacja genu <i>ALK</i>	
I linia	chemioterapia dwulekowa bewacyzumab** + chemioterapia	erlotynib afatynib gefitynib	kryzotynib	chemioterapia dwulekowa
Terapia podtrzymująca	bewacyzumab** pemetreksed bewacyzumab** + pemetreksed gemcytabina erlotynib	-	-	gemcytabina docetaksel ściśła obserwacja
II linia*	niwolumab pembrolizumab docetaksel pemetreksed erlotynib gemcytabina ramucyrumab + docetaksel nintedanib + docetaksel	osimertynib erlotynib afatynib gefitynib	kryzotynib cerytynib	niwolumab pembrolizumab docetaksel gemcytabina ramucyrumab + docetaksel
III linia*	erlotynib niwolumab pembrolizumab docetaksel pemetreksed gemcytabina ramucyrumab + docetaksel nintedanib + docetaksel	osimertynib afatynib + cetuksymab chemioterapia	chemioterapia	niwolumab pembrolizumab docetaksel gemcytabina ramucyrumab + docetaksel

udział w badaniach klinicznych, najlepsza terapia wspomagająca (BSC), opieka paliatywna

NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca.

* jeśli nie stosowano wcześniej.

**bewacyzumab jest niezalecany w Europie, w tym w Polsce.



**W wytycznych klinicznych
rekomendowanych jest
wiele nowych i skutecznych
technologii lekowych
w leczeniu raka płuca**

Nowe leki niefinansowane dotychczas w Polsce w leczeniu raka płuca wykazują znacznie większą skuteczność w porównaniu do dostępnej chemioterapii:

- Nintedanib (pacjenci z gruczolakorakiem) lub ramucyrumab dodane do docetakselu zwiększają skuteczność II linii leczenia NDRP w porównaniu do stosowanego dotychczas docetakselu w monoterapii^{27,28}.

Tab. 3. Wyniki skuteczności leków zalecanych w leczeniu raka płuca

Lek	1 - roczne OS, %	OS, mediana, mies.	OS, HR	1 - roczne PFS, %	PFS, mediana, mies.	PFS, HR	ORR, %	Źródło
I linia								
kryzotynib*	84	no	0,82 ^{##}	48	10,9	0,45 [#]	74	22
chemioterapia	79	no		16	7,0		45	
II linia								
kryzotynib	70	20,3	0,83 ^{##}	32	7,7	0,49 [#]	65	23,24,25
chemioterapia	72	16,8		12	3,0		20	
cerytynib*	-	16,7	-	-	7,0	-	75	26
cerytynib*	-	14,0		-	6,1		48	
nintedanib + docetaksel	53	12,6	0,83 [#]	8	4,2	0,77 [#]	15	27**
docetaksel	45	10,3		3	2,8		12	
ramucyrumab + docetaksel	44	10,5	0,86 [#]	12	4,5	0,76 [#]	23	28
docetaksel	38	9,1			3,0		14	

ORR - odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate); OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival).

* brak opublikowanych badań kontrolowanych.

** pacjenci z gruczolakorakiem.

[#] p < 0,05.

^{##} p ≥ 0,05.

20 lipca 2015 roku Komisja Europejska dopuściła do obrotu pierwszy od wielu lat innowacyjny lek immunomodulujący wskazany w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP – niwolumab. Tym samym poszerzono opcje terapeutyczne względem docetakselu, leku cytostatycznego, który do tej pory był jedynym dostępnym leczeniem po nieskuteczności chemioterapii^{29,30}. Wykazano znacznie większą skuteczność niwolumabu w porównaniu do docetakselu w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP.

- redukcja ryzyka zgonu o 41%;
- redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu o 38%;
- ponad dwukrotnie większa częstość odpowiedzi na leczenie (20% vs 9%)³¹.

Udowodniono znacznie lepszą tolerancję niwolumabu (lek immunomodulujący) w porównaniu do docetakselu (lek cytostatyczny):

- niemal 8 - krotnie mniejsza częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3 lub 4 stopnia (7% vs 55%)³¹.

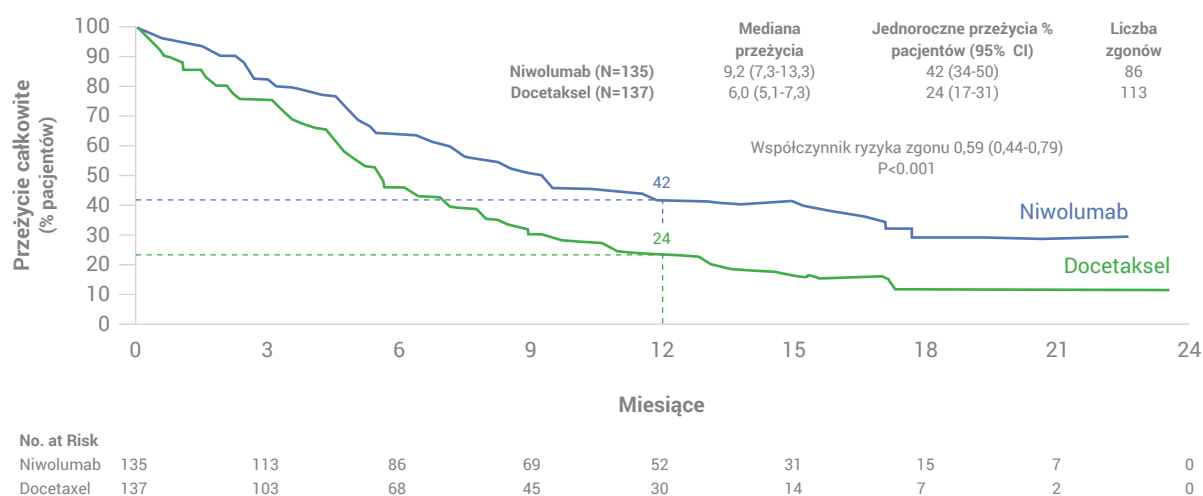
Tab. 4. Wyniki skuteczności niwolumabu i docetakselu w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP w drugiej linii leczenia (CheckMate 017)³¹

Lek	1 - roczne OS, %	OS, mediana, mies.	OS, HR	1 - roczne PFS, %	PFS, mediana, mies.	PFS, HR	ORR, %	Źródło
niwolumab	42	9,2	0,59 [#]	21	3,5	0,62 [#]	20	³¹
docetaksel	24	6,0		6	2,8		9	

ORR - odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate); OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival).

[#] p < 0,05.

Ryc. 16. Przeżycie całkowite chorych z płaskonabłonkowym NDRP w grupie niwolumabu i docetakselu w drugiej linii leczenia (CheckMate 017)³¹



W 2015 r. dopuszczono do obrotu pierwszy od lat 90. ubiegłego wieku innowacyjny lek skuteczny w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP – niwolumab, uhonorowany nagrodą Prix Galien Polska 2015 oraz Prix Galien USA 2015.

4. Dostępność nowoczesnego leczenia dla chorego na raka płuca

Leki o udowodnionej skuteczności w leczeniu raka płuca zalecane w wytycznych klinicznych nie są dostępne w Polsce - leczenie farmakologiczne obejmuje jedynie chemioterapię oraz inhibitory EGFR oraz rearanżacją ALK.

Pomimo szerokiej gamy zalecanych w wytycznych klinicznych i zarejestrowanych opcji terapeutycznych o udowodnionej skuteczności ograniczenia refundacyjne znacznie utrudniają dostęp polskich chorych na raka płuca do leczenia^{16,32,33}.

Tab. 5. Status rejestracyjny leków wskazanych w leczeniu raka płuca^{32,33}

Lek	Substancja czynna	Rejestracja w Europie	Rejestracja w USA
Alimta	pemetreksed	20.09.2004	19.08.2004
Avastin	bewacyzumab	12.01.2005	11.10.2006
Tarceva	erlotynib	19.09.2005	18.11.2004
Iressa	gefitynib	24.06.2009	17.06.2005
Xalkori	kryzotynib	23.10.2012	26.08.2011
Giotrif	afatynib	25.09.2013	12.07.2013
Vargatef	nintedanib	21.11.2014	brak
Zykadia	cerytynib	06.05.2015	29.04.2014
Opdivo	niwolumab	20.07.2015* 06.04.2016**	04.03.2015* 09.10.2015**
Cyramza	ramucyrumab	29.01.2016	12.12.2014
Keytruda	pembrolizumab	02.08.2016	02.10.2015
Tagrisso	osimertynib	02.02.2016	13.11.2015

* płaskonabłonkowy.

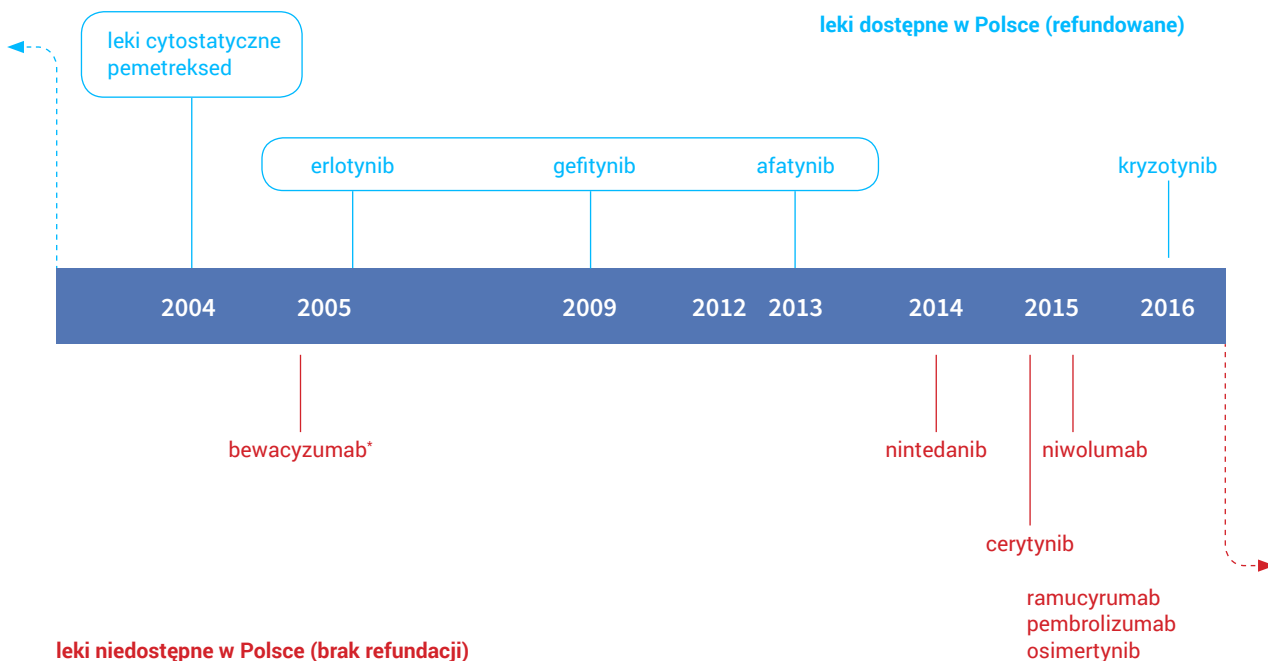
** niepłaskonabłonkowy.

Dostępne metody farmakologicznego leczenia raka płuca w Polsce obejmują jedynie chemioterapię oraz inhibitory EGFR oraz leki stosowane u pacjentów z rearanżacją genu ALK, które są ograniczone wyłącznie do chorych z potwierdzoną mutacją genu *EGFR* oraz określonym typem nowotworu¹⁶.



**Głównym czynnikiem ograniczającym
dostęp chorych do skutecznego
leczenia onkologicznego w Polsce
są ograniczenia budżetowe**

Ryc. 17. Dostępność zarejestrowanych na terenie UE leków w leczeniu raka płuca w Polsce^{16,32,33}



* wartość leku w leczeniu raka płuca nie została naukowo potwierdzona.

Tab. 6. Leki zarejestrowane w leczeniu raka płuca niedostępne w Polsce^{15,32}

Brak wniosku refundacyjnego	Rekomendacja AOTMiT	Brak rejestracji w Polsce
bewacyzumab*	niwolumab	ramucyrumab
certynib	nintedanib - negatywna	pembrolizumab
		osimertynib

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

* wartość leku w leczeniu raka płuca nie została naukowo potwierdzona.

Chorzy na nowotwory w Polsce mają niższy niż w innych krajach Europy dostęp do innowacyjnych leków onkologicznych, mimo że ceny innowacyjnych leków w Polsce są najniższe lub należą do najniższych w Europie:

- w Polsce tylko 2 innowacyjne leki onkologiczne (Alimta i Vidaza) spośród 30 analizowanych refundowane są bez ograniczeń w stosunku do wskazań przyjętych przez EMA (stan na styczeń 2015 r.);
- wykorzystanie leków w Polsce – nawet tych refundowanych – jest bardzo niskie w porównaniu z pozostałymi badanymi krajami (tylko w przypadku Tyverbu i Zelborafu stosowanie przekroczyło średnie wykorzystanie dla 13 analizowanych krajów europejskich; dla 10 leków refundowanych wykorzystanie nie przekracza 25% średniej z 13 krajów) z powodu m.in. wyjątkowo restrykcyjnych kryteriów kwalifikacji do leczenia (programy lekowe);
- leki są późno refundowane – czas od rejestracji EMA do rozpoznawalnego poziomu wykorzystania leku jest jednym z najdłuższych w porównaniu do badanych krajów (9 kwartałów w Polsce vs 1,1 kwartału w Niemczech)³⁴.

W ostatnim czasie obserwowany jest wyraźny wzrost liczby rekomendacji negatywnych wydawanych przez AOTMiT, które utrudniają uzyskanie pozytywnej decyzji refundacyjnej¹⁵.

Tab. 7. Kryteria oceny leków przez AOTMiT^{15,35}

Wymóg	Rozwiązanie
Uniwersalne kryteria nieadekwatne dla leków onkologicznych	
znaczące wydłużenie życia chorych	wykorzystanie parametrów względnych, np. ryzyka względnego (HR)
bezpieczeństwo długoterminowe	ocena profilu bezpieczeństwa względem aktualnie refundowanego standardu postępowania
próg efektywności kosztowej w wysokości 3-krotności PKB per capita (tj. 125 955 PLN/QALY)	wprowadzenie wyższego progu dla leków onkologicznych – stosowane m.in. przez NICE zastosowanie instrumentów dzielenia ryzyka opartych na wynikach zdrowotnych
zbyt wysokie wydatki dla NFZ – nieznana jest maksymalna kwota dodatkowych wydatków akceptowana przez AOTMiT	ograniczenie populacji (programy lekowe) zastosowanie instrumentów dzielenia ryzyka opartych na wynikach zdrowotnych

Dostęp chorych do nowoczesnych terapii został dodatkowo ograniczony od 1 stycznia 2015 r. poprzez usunięcie świadczenia chemioterapii niestandardowej³⁶ - chory musi czekać na wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej, która w wyniku długiej procedury uzgadniania treści programu pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a MZ, oceny raportu HTA przez AOTMiT oraz przedłużających się negocjacji cenowych z Komisją Ekonomiczną dla większości chorych wydawana jest zbyt późno.

Tab. 8. Propozycje skrócenia procesu refundacyjnego

Wymóg	Rozwiązanie
Zbyt długi proces refundacyjny (180 dni + 60 dni w przypadku programów lekowych)	
obowiązek występowania leku w obrocie przed złożeniem wniosku refundacyjnego (dodatkowo ok. 3 mies. od rejestracji leku) ³⁷	zniesienie obowiązku występowania leku w obrocie przed złożeniem wniosku refundacyjnego ¹⁸
60 dni na uzgodnienie treści programu lekowego ³⁷	możliwość uzgadniania treści programu lekowego zaraz po uzyskaniu przez lek pozytywnej opinii CHMP przed uzyskaniem rejestracji ¹⁸ zniesienie 60 dni na uzgodnienie treści programu w procesie refundacyjnym dla leków, dla których programy zostały już uzgodnione przed złożeniem wniosku refundacyjnego i uzyskały pozytywną opinię Ministra Zdrowia ¹⁸

Istotną przyczyną braku dostępu polskich chorych do innowacyjnego leczenia farmakologicznego w raku płuca stanowią również zbyt niskie nakłady NFZ na leczenie onkologiczne - niższy PKB na osobę oraz mniejszy odsetek PKB wydawany na ochronę zdrowia w porównaniu do krajów bogatych³⁸.

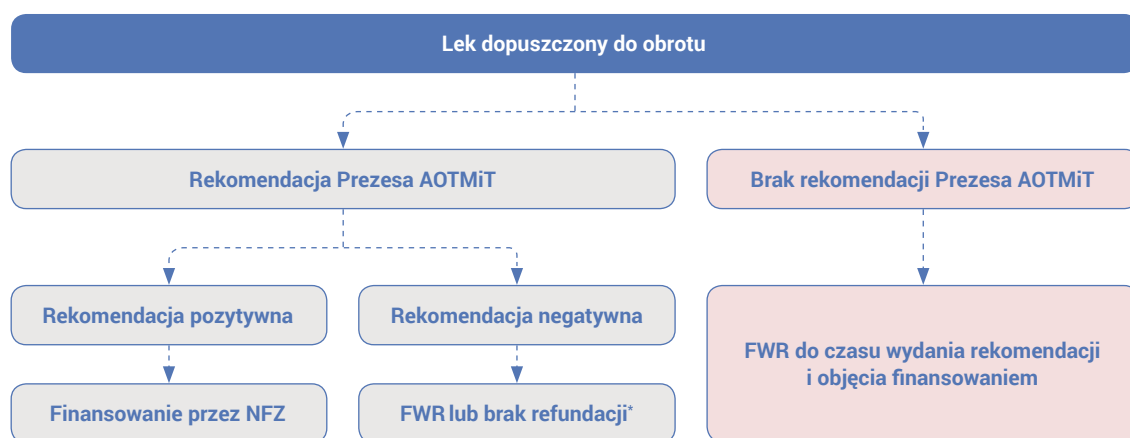
Najnowsze proponowane rozwiązania systemowe obejmują utworzenie Funduszu Walki z Rakiem (FWR) finansowanego bez udziału budżetu państwa:

- poprzez wprowadzenie dodatkowych ubezpieczeń zdrowotnych;
- przy współudziale producentów technologii medycznych objętych finansowaniem w ramach FWR;
- z umów podziału ryzyka (np. kwoty zwrotu)³⁸.

FWR umożliwiłby finansowanie technologii:

- przekraczających próg efektywności kosztowej oraz generujących zbyt wysokie wydatki dla NFZ;
- dla których nie złożono wniosku refundacyjnego, gdyż nie mają rejestracji – tzw. early access, czyli są w końcowych fazach badań klinicznych i rozwoju³⁸.

Ryc. 18. Proponowany schemat działania Funduszu Walki z Rakiem (FWR)³⁹



AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; FWR – Fundusz Walki z Rakiem.
* w przypadku braku efektywności klinicznej.

Kolejnym sposobem na zwiększenie dostępności do innowacyjnych leków onkologicznych może być zastosowanie przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych algorytmu oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych opracowanego przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne³⁵.

Tab. 9. Algorytm PTOK/PTO - kategorie oceny i możliwy zakres punktów do uzyskania³⁵

Kategoria	Możliwy zakres, pkt. (od -10 do 24)
Poprawa przeżycia całkowitego (OS)	od 0 do 7 (dla HR od 0 do 8)
Poprawa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), ewentualnie czasu do wystąpienia progresji (TTP) lub przeżycia wolnego od choroby (DFS)	od 0 do 3,5 (dla HR od 0 do 4)
Ilościowa ocena poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem chorego (HRQoL)	od -3 do 3
Ilościowa ocena profilu bezpieczeństwa względem aktualnie refundowanego standardu postępowania	od -2 do 2
Punktacja siły dowodów naukowych	od -3 do 3
Ocena ilościowa efektywności kosztowej (ewentualnie ilościowa ocena średniego kosztu leczenia ocenianym lekiem)	od -2 do 2 (od -3 do 3)
Stopień niezaspokojonej potrzeby medycznej	0 lub 2

Suma punktów uzyskanych w wymienionych obszarach pozwala na przypisanie leku do jednej z pięciu kategorii określających wartość dodaną rozważanego leku i zasadność jego refundacji³⁵.

Tab. 10. Algorytm PTOK/PTO - sumaryczna ocena i kwalifikacja leku do poszczególnych kategorii według wielkości wartości dodanej względem aktualnie refundowanego standardu postępowania³⁵

Kategoria	Sumaryczna wartość punktowa	Ocena	Finansowanie
A	≥ 9	Bardzo wysoka wartość dodana	Lek powinien być finansowany
B	7-8	Wysoka wartość dodana	Finansowanie wysoce uzasadnione
C	5-6	Umiarkowana wartość dodana	Wskazane zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka - producent finansuje leczenie, które nie przyniosło korzyści terapeutycznej
D	3-4	Niska wartość dodana	Finansowanie możliwe wyłącznie w sytuacji uzyskania od producenta instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową względem obowiązującego progu efektywności kosztowej
E	0-2	Znikoma wartość dodana	Lek nie powinien być finansowany

Według algorytmu oceny opracowanego przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne w 2015 r. niwolumab w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii stanowi bardzo wysoką wartość dodaną w porównaniu do docetakselu i powinien być finansowany (9,5 pkt - kategoria A).

Wykorzystanie parametrów względnych, tj. wartości ryzyka względnego (HR) zamiast wartości bezwzględnych dla PFS i OS powoduje, że sumaryczna ocena niwolumabu wynosi 18 pkt i podobnie jak wyżej, lek powinien być zakwalifikowany do najwyższej kategorii A.

5. Leczenie farmakologiczne w trakcie badań klinicznych

Leczenie farmakologiczne raka płuca jest przedmiotem intensywnych badań, z czego najbardziej obiecujące wydają się być leki immunologiczne.

Dotychczas najczęściej stosowane metody leczenia nowotworów złośliwych, w tym raka płuca, obejmowały:

- zabiegi chirurgiczne;
- radioterapię;
- chemioterapię.

„Nie ma wątpliwości, że chemioterapia w leczeniu chorych na większość zaawansowanych nowotworów osiągnęła lub zbliża się do pułapu swoich możliwości. Odkrycia mutacji kierujących oraz immunologicznych punktów kontroli spowodowały szybki rozwój metod leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii, które zastępują chemioterapię u niektórych chorych i w niektórych liniach leczenia³⁹.”

W leczeniu raka płuca obserwowany jest dynamiczny rozwój leków ukierunkowanych molekularnie^{16,40}.

Tab. 11. Nowe leki ukierunkowane molekularnie badane w leczeniu raka płuca^{20,40}

NDRP	Gen	Częstość	Substancja czynna
gruczołowy	<i>ALK</i>	3-7%	kryzotynib, certynib*, brigatynib, ganetespib
	<i>BRAF</i>	1-4%	wemurafenib, dabrafenib, dasatynib, dabrafenib+trametynib
	<i>MET</i>	2-20%	tiwantynib, onartuzumab, kryzotynib
	<i>HER2</i>	2-4%	afatynib, lapatynib, dakonitynib, trastuzumab
	<i>KRAS</i>	15-25%	selumetynib, sorafenib, ganetespib
	<i>MEK1</i>	1%	trametynib
	<i>NRAS</i>	1%	selumetynib, sorafenib
	<i>Pi3K</i>	1-3%	BKM120, BEZ235, GDC0980, HS-173
	<i>RET</i>	1%	wandetanib, kryzotynib, brigatynib, ganetespib, kabozantynib
	<i>ROS-1</i>	1%	kryzotynib, brigatynib, ganetespib
płaskonabłonkowy	<i>DDR2</i>	2,5-3,8%	dazatynib
	<i>FGFR1</i>	20%	AZD8020, AZD4547, DJ398, ponatynib, dowitynib, briwanib
gruczołowy płaskonabłonkowy	<i>IGF-R1</i>	5%	linsitynib, figitumumab, certynib, pikopodofilyna
niepłaskonabłonkowy	<i>EGFR</i>	10%	neratynib, dakonitynib
wszystkie	<i>AKT1</i>	1%	MK2206, BMS-906024, ewerolimus

* zarejestrowany przez FDA i EMA w leczeniu NDRP z rearanżacjami genu *ALK* warunkowo w oczekiwaniu na dalsze wyniki badań.

Zgodnie z wnioskami z 51. kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO), który odbył się na przełomie maja i czerwca 2015 r. w Chicago, obecnie najbardziej obiecujące w leczeniu wielu zaawansowanych nowotworów wydają się być leki immunoterapeutyczne, głównie inhibitory PD-1/PD-L1⁴¹.

Immunoterapia, ze względu na większą skuteczność oraz mniejszą toksyczność w porównaniu do powszechnie stosowanej chemioterapii, stanowi obecnie obszar intensywnych badań również w raku płuca⁴¹.

„Immunoterapia chorób nowotworowych, zwłaszcza ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli, charakteryzuje się odmienną od chemioterapii toksycznością i zdolnością do wywoływania w niektórych przypadkach długotrwałej kontroli choroby³⁹.”

Tab. 12. Nowe leki immuno-onkologiczne badane w leczeniu raka płuca

Grupa leków	Substancja czynna (nazwa handlowa)
Przeciwciała antyidiotypowe	Rakotumomab (Varixa)
Inhibitory PD-1	Niwolumab (Opdivo)* Pembrolizumab (Keytruda)**
Inhibitory PD-L1	Atezolizumab Awelumab MEDI-4736
Inhibitory CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy) Tremelimumab

* zarejestrowany przez EMA i FDA w leczeniu raka płuca.

** zarejestrowany przez FDA w leczeniu raka płuca.

6. Wnioski i zalecenia

Leczenie raka płuca, pomimo wagi społecznej problemu (najwięcej zachorowań i zgonów z powodu nowotworu złośliwego), wydaje się nie być priorytetem w Polsce.

- ✓ Przeżycie chorych na raka płuca w Polsce jest niższe w porównaniu do większości krajów europejskich.
- ✓ Wydatki NFZ na leczenie raka płuca w Polsce są znacznie niższe w porównaniu do innych krajów europejskich.
- ✓ Wydatki NFZ na innowacyjne leczenie raka płuca w ramach programów lekowych są znacznie niższe w porównaniu do innych nowotworów złośliwych.
- ✓ Leczenie farmakologiczne raka płuca w Polsce obejmuje jedynie chemioterapię i inhibitory EGFR oraz leki stosowane przy rearanżacji genu ALK, inne - innowacyjne leki o udowodnionej skuteczności nie są dostępne.

W przypadku chorych na raka płuca w Polsce priorytetem powinno być skuteczne leczenie wydłużające przeżycie. W tym celu niezbędne jest:

- ✓ Poprawa w zakresie profilaktyki i diagnostyki oraz zwiększenie udziału leczenia skojarzonego.
- ✓ Wprowadzenie finansowania innowacyjnych leków o udowodnionej skuteczności, w tym leków przed rejestracją w ramach tzw. early access.
- ✓ Zastosowanie innych kryteriów oceny AOTMiT dla innowacyjnych leków onkologicznych, w tym zwiększenie progu efektywności kosztowej.
- ✓ Zwiększenie nakładów NFZ na leczenie onkologiczne (w tym leczenie raka płuca) oraz poszukiwanie dodatkowych źródeł finansowania.

7. Spis tabel

Tab. 1. Zestawienie rekomendacji AOTMiT oraz statusu finansowania leków wskazanych w leczeniu raka płuca	14
Tab. 2. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących farmakologicznego leczenia raka płuca (NCCN 2016, NICE 2015)	18
Tab. 3. Wyniki skuteczności leków zalecanych w leczeniu raka płuca	20
Tab. 4. Wyniki skuteczności niwolumabu i docetakselu w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP (CheckMate 017)	21
Tab. 5. Status rejestracyjny leków wskazanych w leczeniu raka płuca	22
Tab. 6. Leki zarejestrowane w leczeniu raka płuca niedostępne w Polsce	24
Tab. 7. Kryteria oceny leków przez AOTMiT	25
Tab. 8. Propozycje skrócenia procesu refundacyjnego	25
Tab. 9. Algorytm PTOK/PTO - kategorie oceny i możliwy zakres punktów do uzyskania	27
Tab. 10. Algorytm PTOK/PTO - sumaryczna ocena i kwalifikacja leku do poszczególnych kategorii według wielkości wartości dodanej względem aktualnie refundowanego standardu postępowania	27
Tab. 11. Nowe leki ukierunkowane molekularnie badane w leczeniu raka płuca	28
Tab. 12. Nowe leki immunologiczne badane w leczeniu raka płuca	29

8. Spis rycin

Ryc. 1. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego	6
Ryc. 2. Podział NDRP w zależności od stopnia zaawansowania	6
Ryc. 3. Liczba zachorowań i zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2013 r.	8
Ryc. 4. Udział zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2013 r.	8
Ryc. 5. Zachorowalność i umieralność na raka płuca w Polsce w latach 1999-2013 r.	9
Ryc. 6. Liczba leczonych chorych na raka płuca w Polsce w latach 2002-2010 r.	9
Ryc. 7. Zachorowalność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r.	10
Ryc. 8. Umieralność z powodu raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r.	10
Ryc. 9. Odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce	11
Ryc. 10. Liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) z powodu raka płuca w Polsce w 2010 r.	13
Ryc. 11. Koszty absencji chorobowej w Polsce w 2014 r. z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych	14
Ryc. 12. Wydatki NFZ na programy leczenia NDRP w stosunku do całkowitych wydatków na programy lekowe i programy onkologiczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy (wrzesień 2014 – sierpień 2015)	16
Ryc. 13. Udział wydatków NFZ na programy leczenia NDRP w stosunku do wydatków na pozostałe programy onkologiczne w 2012 r.	16
Ryc. 14. Wydatki na leczenie onkologiczne w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2009 r.	17
Ryc. 15. Wydatki na leczenie raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w przeliczeniu na 1 osobę w 2009 r.	17
Ryc. 16. Przeżycie całkowite chorych z płaskonabłonkowym NDRP w grupie niwolumabu i docetakselu (CheckMate 017)	17
Ryc. 17. Dostępność zarejestrowanych na terenie UE leków w leczeniu raka płuca w Polsce	21
Ryc. 18. Proponowany schemat działania Funduszu Walki z Rakiem (FWR)	24
	26

9. Piśmiennictwo

- ¹ European Respiratory Society. European Lung Foundation. Lung health in Europe. Facts and figures. 2013. http://www.europeanlung.org/assets/files/publications/lung_health_in_europe_facts_and_figures_web.pdf [dostęp 07.12.2015 r.].
- ² Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- ³ American Cancer Society. Lung Cancer (Non-Small Cell). 2015. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ⁴ Rzyman W. Rak płuca. <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/W.Rzyman%20-%20RAK%20PLUCA.pdf> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ⁵ Dworski M, Śliwczyński A, Tkacz A, Wójcik-Klikiewicz B, Krajewski-Siuda K, Krzakowski M. Rak płuca w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. Nowotwory/J.Oncol. 2011;61(6):554-562.
- ⁶ Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 1: 1–8.
- ⁷ Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) <http://85.128.14.124/Krn/> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ⁸ Rak płuc z perspektywy NFZ - sprawozdawczość i koszty leczenia w latach 2002-2010. Narodowy Fundusz Zdrowia, 2011 r. http://hospicjum.tarnow.pl/news/13071039672011_06_02_rak_pluc_koszty.pdf [dostęp 07.12.2015 r.].
- ⁹ GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx [dostęp 07.12.2015 r.].
- ¹⁰ Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa 2015.
- ¹¹ Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). <http://www.healthdata.org/data-tools> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ¹² Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa w I-IV kw. 2014 r. z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych. <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ¹³ Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ¹⁴ Infarma. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje dla Polski. Warszawa, grudzień 2014.
- ¹⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://www.aotm.gov.pl/www/> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ¹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.
- ¹⁷ Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ¹⁸ Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łązarskiego. Analiza dostępności do leczenia onkologicznego oraz finansowania świadczeń z zakresu chemioterapii w 2012 r. ze szczególnym uwzględnieniem nowych terapii onkologicznych. Warszawa, styczeń 2013.
- ¹⁹ Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. Lancet Oncol. 2013 Nov;14(12):1165-74.
- ²⁰ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp 07.12.2015 r.].
- ²¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. Issued: July 2015. NICE technology appraisal guidance 347. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/nintedanib-for-previously-treated-locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-nonsmallcell-lung-cancer-82602612880837> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ²² Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2167-77.
- ²³ Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2385-94.

- ²⁴ Duarte A, Burch J, Smith A, Walker S, Fox D, Rodriguez-Lopez R, Palmer S, Eastwood A. Crizotinib for the treatment of previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion gene: A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics, 2013.
- ²⁵ The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/crizotinib> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ²⁶ Zykadia. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf [dostęp 07.12.2015 r.].
- ²⁷ Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann CN, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S; LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):143-55.
- ²⁸ Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, Park K, Gorbunova V, Kowalyszyn RD, Pikiel J, Czyżewicz G, Orlov SV, Lewanski CR, Thomas M, Bidoli P, Dakhil S, Gans S, Kim JH, Grigorescu A, Karaseva N, Reck M, Cappuzzo F, Alexandris E, Sashegyi A, Yurasov S, Pérol M. Ramucicarmab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Aug 23;384(9944):665-73.
- ²⁹ European Medicines Agency. EMA/CHMP/310230/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 21 May 2015. Summary of opinion (initial authorisation): Nivolumab BMS. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003840/WC500187124.pdf [dostęp 07.12.2015 r.].
- ³⁰ European Commission Approves Nivolumab BMS, the First PD-1 Immune Checkpoint Inhibitor in Europe Proven to Extend Survival for Patients with Previously-Treated Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. <http://news.bms.com/press-release/european-commission-approves-nivolumab-bms-first-pd-1-immune-checkpoint-inhibitor-euro> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ³¹ Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35.
- ³² European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ³³ U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ³⁴ Dostępność innowacyjnych leków onkologicznych w Polsce na tle wybranych krajów Unii Europejskiej oraz Szwajcarii. Raport przygotowany na zlecenie Alivii Fundacji Onkologicznej Osób Młodych przez firmę EY Polska. Kwiecień 2015. http://www.alivia.org.pl/raport2015/15_04_2015_Raport_innowacyjne_leki.pdf [dostęp 07.12.2015 r.].
- ³⁵ Krzakowski M, Wysocki W, Jassem J, Krzemieniecki K, Potemski P, Zyś R. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych – propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11, 1: 9–15.
- ³⁶ Zarządzenie Nr 85/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2014 r. w sprawie warunków realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne - program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-852014dgl,6347.html> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ³⁷ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU2011220696> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ³⁸ Łanda K, Kordecka A, Ryś P, Plisko R, Prusko C, Wierzbę W, Rolska P, Łabuda J, Kalinowska A. Fundusz Walki z Rakiem (FWR). Propozycje rozwiązań systemowych. Wersja 1.0. Kraków, wrzesień 2015. http://hta.pl/cmsd/uploads/upload_55ffc1db70f2d2.39073149.pdf [dostęp 07.12.2015 r.].
- ³⁹ Krawczyk P, Wojaś-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w praktyce klinicznej.* 2015; 11 (2): 76-86.
- ⁴⁰ Instytut Genetyki i Immunologii. <http://www.genim.c0.pl/?ndrp-niedrobnokomorkowy-rak-pluca,10> [dostęp 07.12.2015 r.].
- ⁴¹ ASCO: immunoterapia najbardziej obiecująca w leczeniu nowotworów. <http://www.rynekapteki.pl/farmakologia/asco-immunoterapia-najbardziej-obiecujaca-w-leczeniu-nowotworow,8678.html> [dostęp 07.12.2015 r.].

Notatki

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63
Budynek Megadex A
01-625 Warszawa
Tel./fax +48 22 468 05 34
e-mail: kontakt@healthquest.pl

Autorzy:

Ewelina Słomska
Witold Wrona
Maciej Niewada

Raport powstał przy wsparciu firmy:

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
Tel.: +48 22 579 66 66