

Obraz raka płuca w Polsce

Leczenie farmakologiczne dziś i jutro



Warszawa, Marzec 2017

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 w większości stadium zaawansowanego 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 (ponad 7600 zachorowań w 2015 roku wobec około 4800 zachorowań w roku 2005). 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. centrów 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, marzec 2017 roku

Cel raportu

Celem raportu jest analiza farmakologicznego leczenia raka płuca w Polsce.

Główne tezy

- ✓ Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym w Polsce (22 tys. zachorowań rocznie) oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce (ponad 23 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, inhibitory EGFR oraz jeden z inhibitorów 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 | 19 |
| 4. Dostępność nowoczesnego leczenia dla chorego na raka płuca | 23 |
| 5. Leczenie farmakologiczne w trakcie badań klinicznych | 29 |
| 6. Wnioski i zalecenia | 31 |
| 7. Spis tabel | 32 |
| 8. Spis rycin | 33 |
| 9. Piśmiennictwo | 34 |

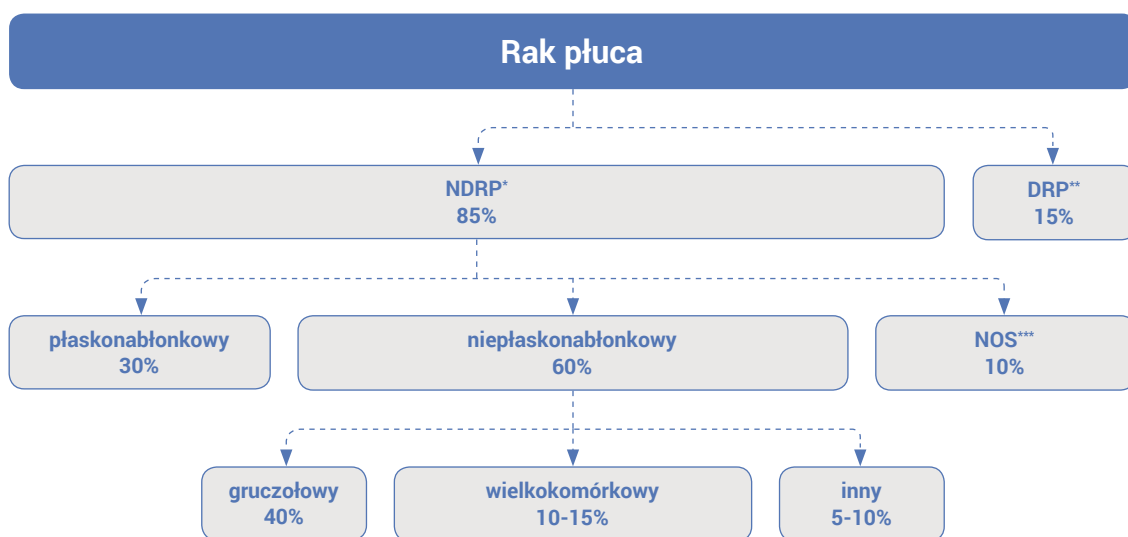
Indeks skrótów

| | |
|---------------|--|
| 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 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}



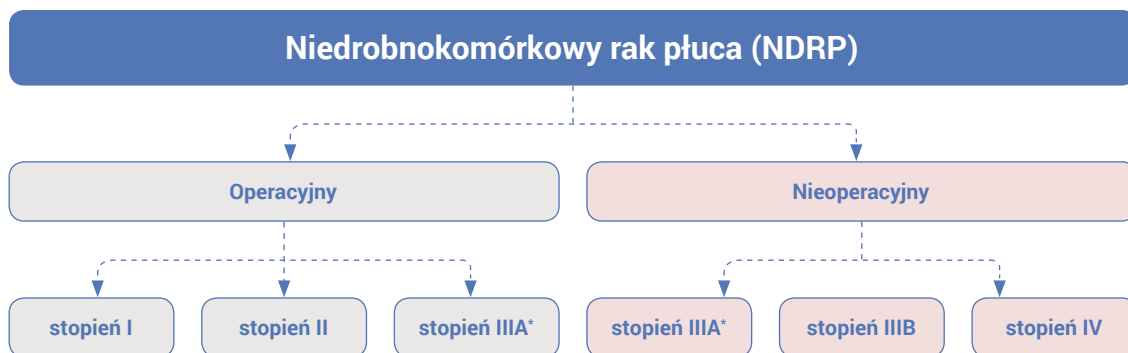
* NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca.

** 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.

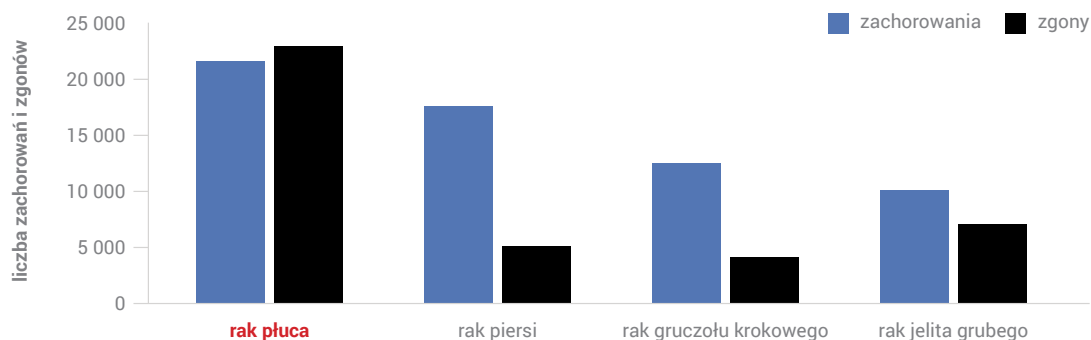


**Rak płuca najczęściej
diagnozowany jest
w stadium zaawansowanym
wymagającym leczenia
farmakologicznego**

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

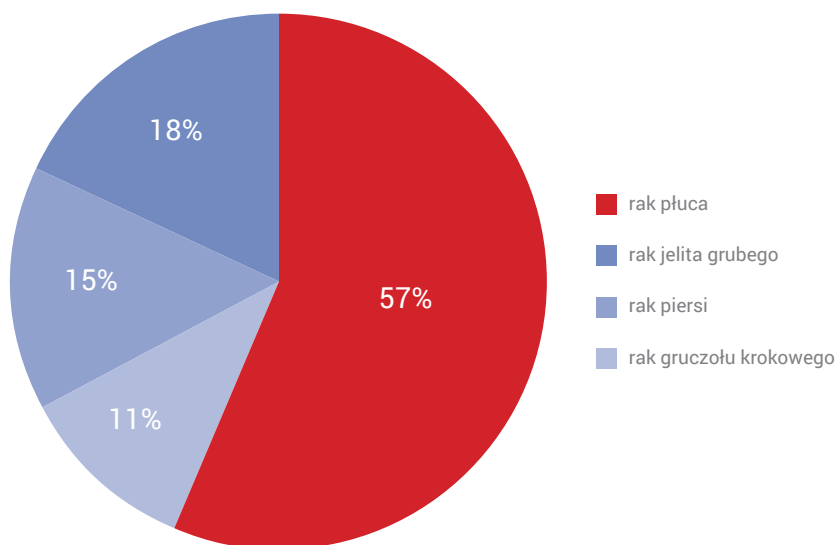
W 2014 r. w Polsce raportowano 22 003 nowych przypadków zachorowań na raka płuca oraz 23 176 zgonów z powodu raka płuca – najwięcej spośród wszystkich nowotworów złośliwych⁷. Zgodnie z najnowszymi prognozami Krajowego Rejestru Nowotworów należy spodziewać się wzrostu łącznej liczby zachorowań na raka płuca w Polsce. Zachorowalność na raka płuca w 2030 r. można szacować na poziomie 24 tys. chorych⁸.

Ryc. 3. Liczba zachorowań i zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2014 r.⁷



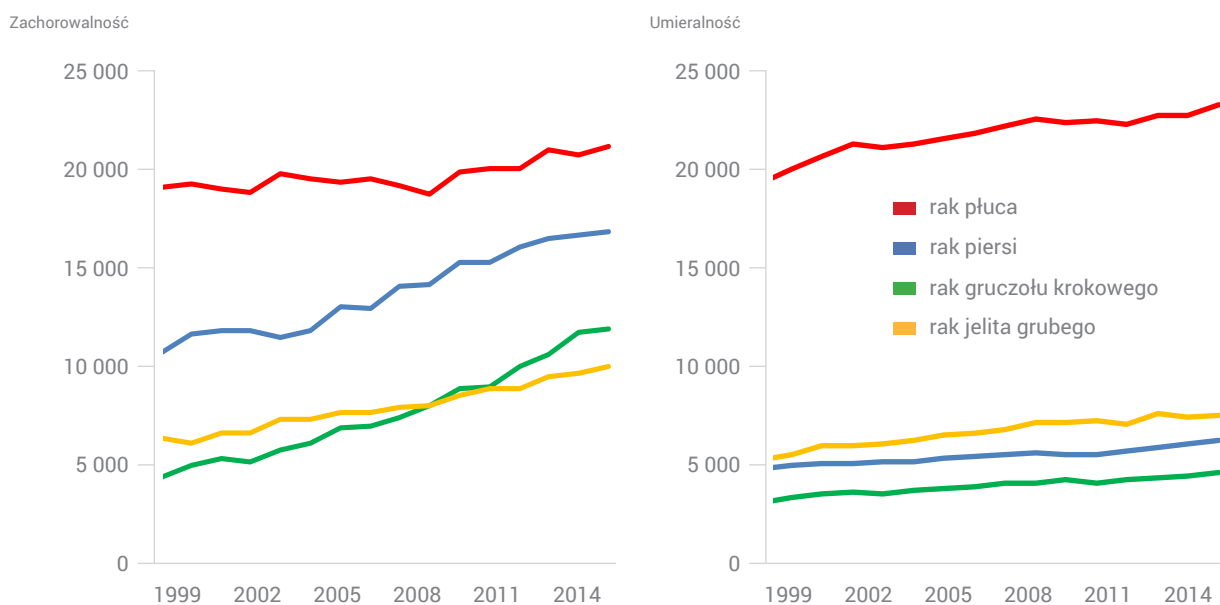
W 2014 r. w Polsce rak płuca był przyczyną większej liczby zgonów niż trzy kolejne najczęściej występujące nowotwory złośliwe, tj. rak piersi, rak gruczołu krokowego i rak jelita grubego łącznie.

Ryc. 4. Udział zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2014 r.⁷



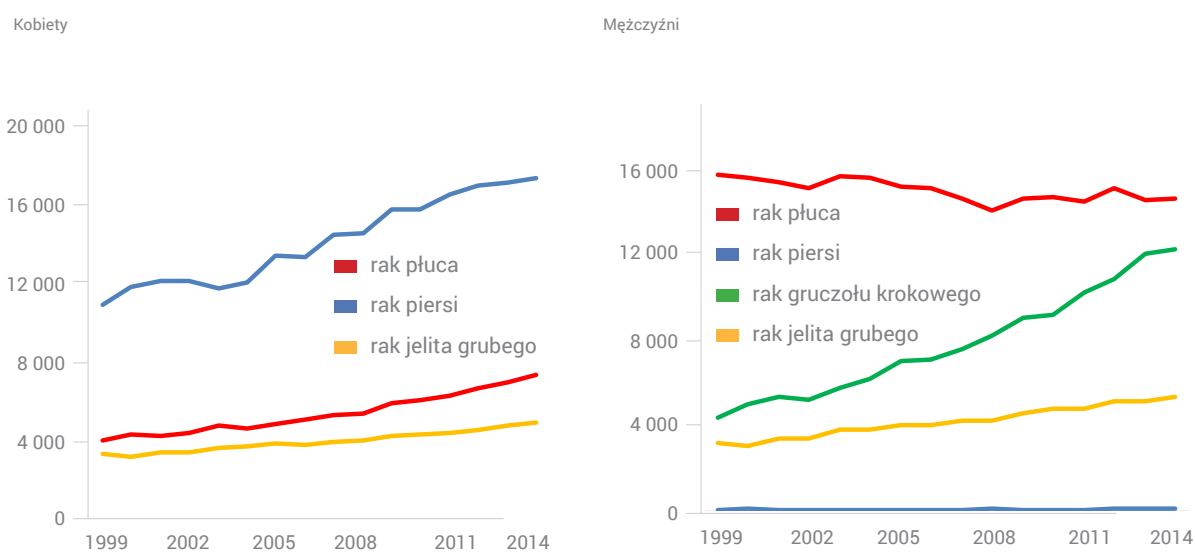
W ostatnich latach obserwowany jest wzrost zachorowalności i umieralności na raka płuca w Polsce. Wskaźniki zachorowalności i umieralności dla raka płuca są najwyższe spośród wszystkich nowotworów złośliwych⁷.

Ryc. 5. Zachorowalność i umieralność na raka płuca w Polsce w latach 1999-2014⁷



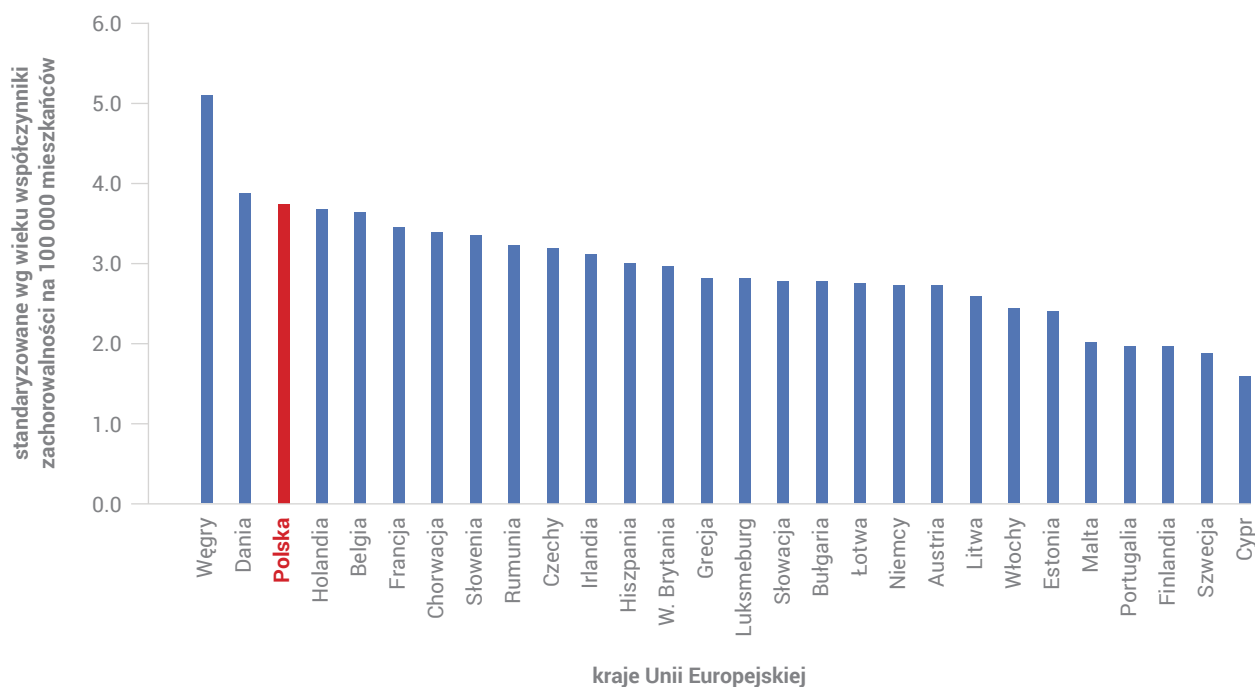
Obserwuje się stabilizację zachorowalności na raka płuca wśród mężczyzn w ostatnich latach i jej wzrost u kobiet⁷.

Ryc. 6. Zachorowalność na raka płuca w Polsce w latach 1999-2014 wśród kobiet i mężczyzn⁷



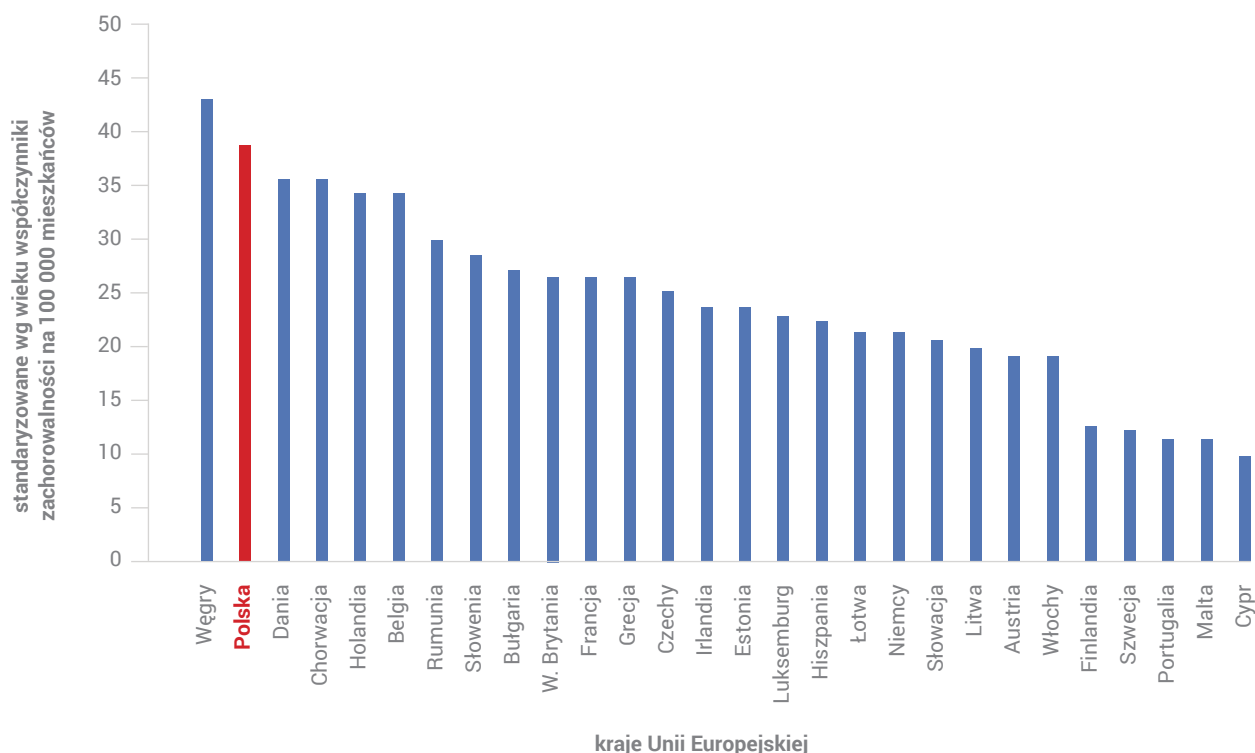
W 2012 r. Polska zajmowała trzecie miejsce pod względem zachorowalności na raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej⁹.

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

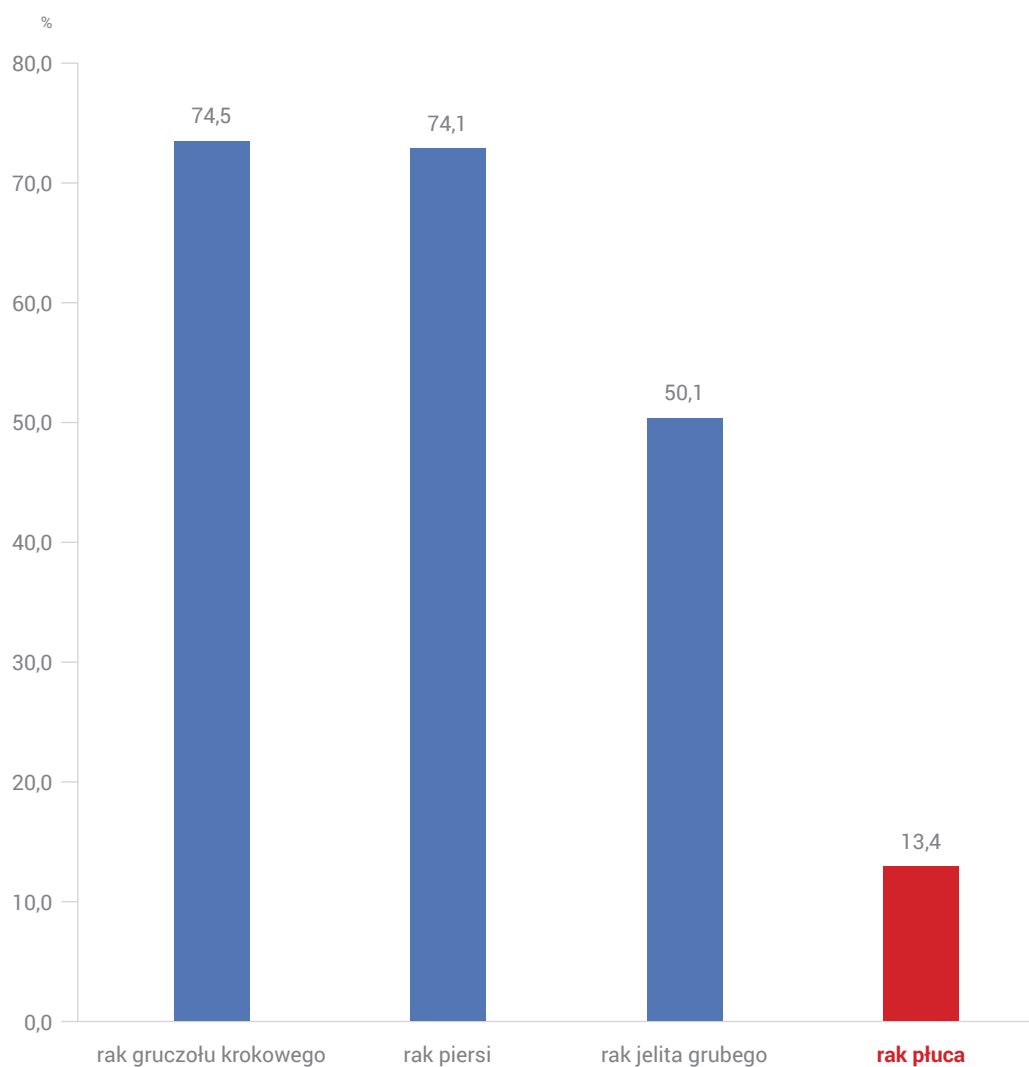


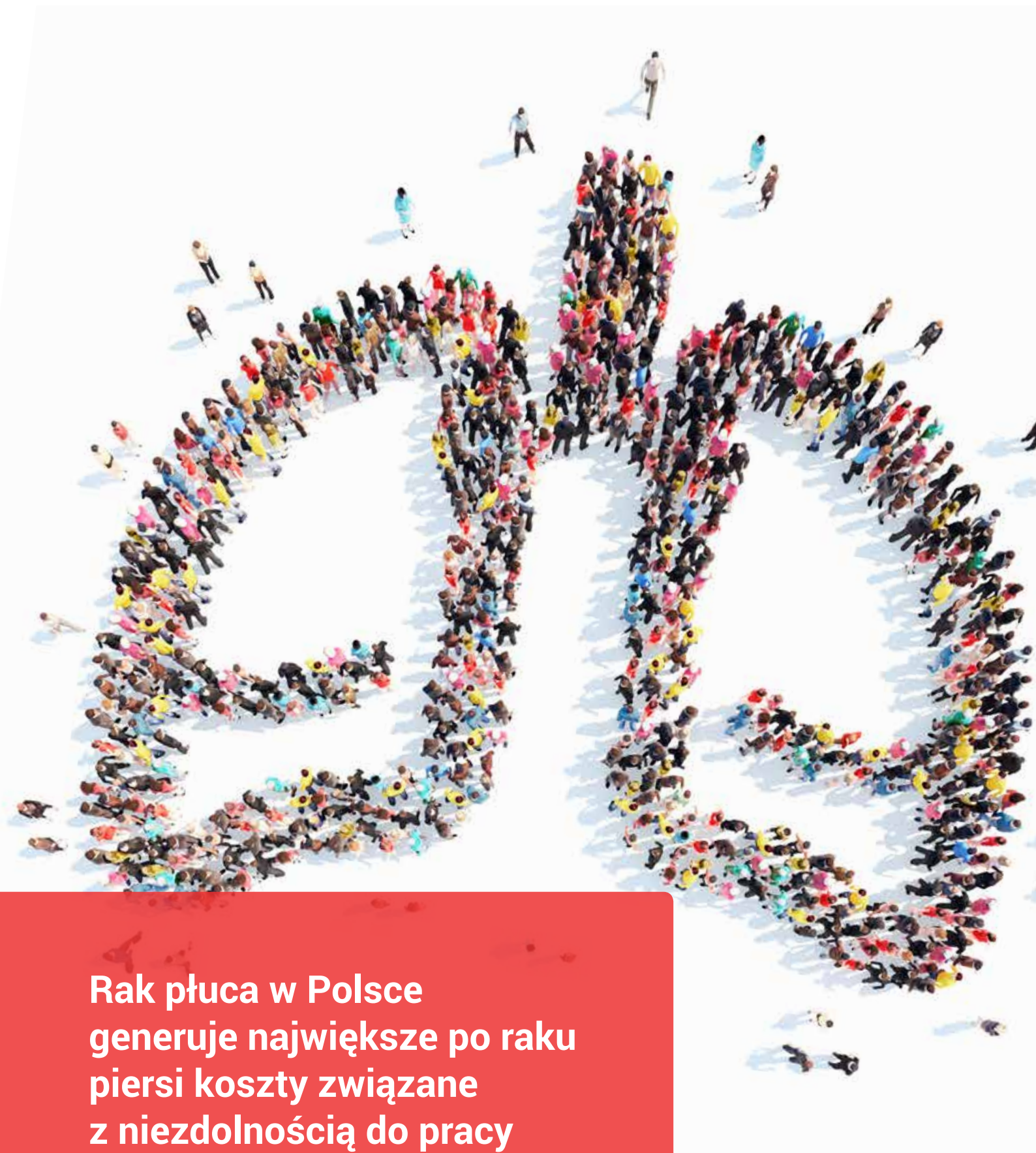
Rokowanie

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





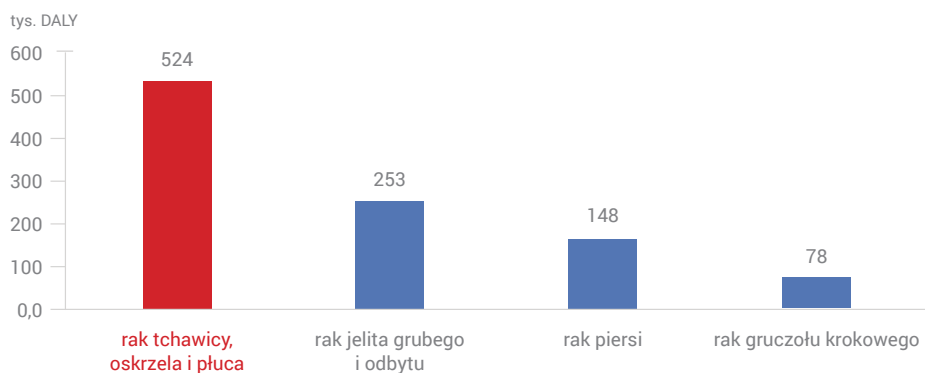
**Rak płuca w Polsce
generuje największe po raku
piersi koszty związane
z niezdolnością do pracy**

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 2015 r. – ok. 524 tys. utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY)¹¹.

Ryc. 10. Liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) z powodu raka płuca w Polsce w 2015 r.¹¹

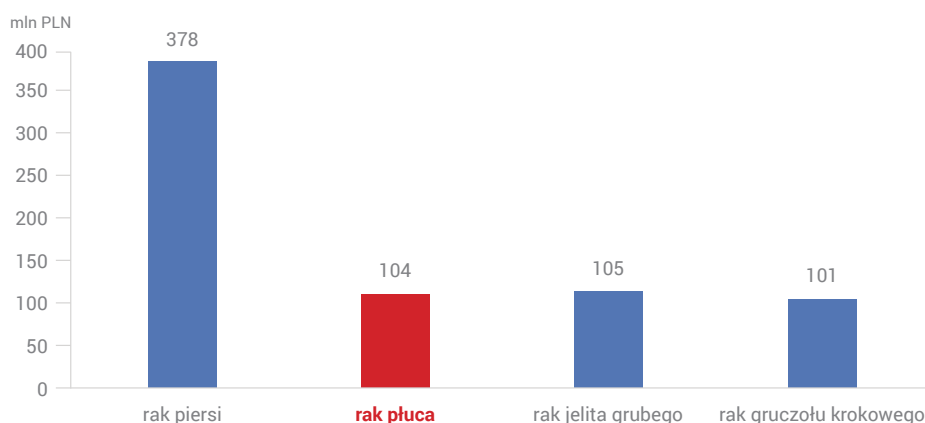


Rak płuca jest drugim po raku piersi nowotworem złośliwym generującym najwyższe koszty absencji chorobowej w Polsce – ok. 164 mln PLN w 2015 r.^{12,13,14}

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca spowodował wydanie 16,9 tys. zaświadczeń lekarskich na 448,1 tys. dni absencji chorobowej, co stanowiło ok. 6% wszystkich dni absencji spowodowanych przez nowotwory.^{15,16}

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

Ryc. 11. Koszty absencji chorobowej w Polsce w 2015 r. z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych^{12,13,14}



Z powodu raka płuca w 2014 roku Zakład Ubezpieczeń Społecznych, w ramach różnorodnych form pomocy, przekazał ponad 117 mln zł, co stanowiło 7% wszystkich kosztów poniesionych przez ZUS w obszarze świadczeń z powodu chorób nowotworowych.¹⁶


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.^{17, 18}

Tab. 1. Zestawienie rekomendacji AOTMiT oraz statusu finansowania leków wskazanych w leczeniu raka płuca^{17, 18}

| 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 | nie | negatywna | nie | ✔ |

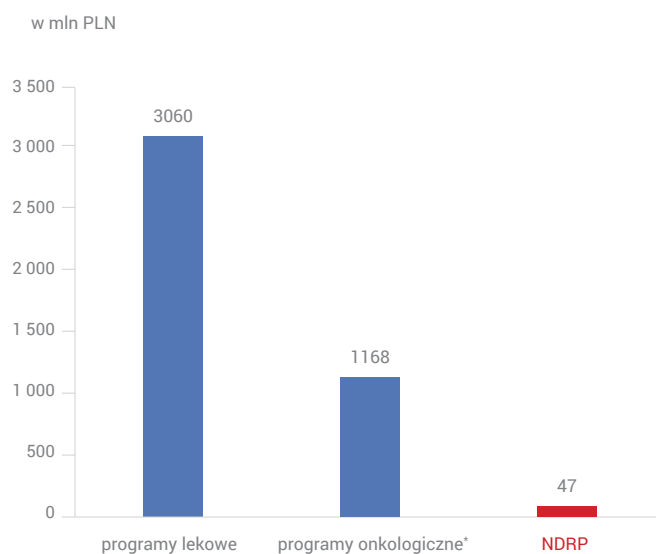
AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; MZ – Ministerstwo Zdrowia.



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

W ciągu ostatnich 12 miesięcy (grudzień 2015 - listopad 2016) wydatki na leki dostępne w ramach programu leczenia NDRP wynosiły ok. 1,5% (47 mln PLN)¹⁹ całkowitych wydatków NFZ na leki dostępne w programach lekowych (3 060 mln PLN) i 4% całkowitych wydatków na leki dostępne w programach onkologicznych (1 168 mln PLN*)¹⁹.

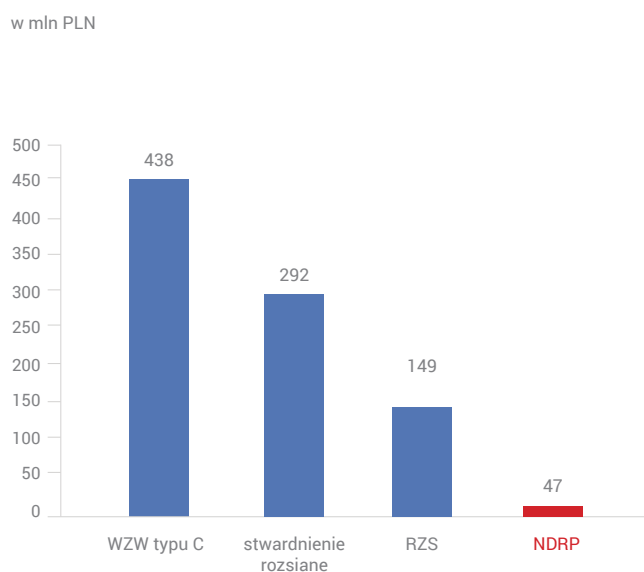
Ryc. 12. Wydatki NFZ na programy leczenia NDRP w stosunku do całkowitych wydatków na programy lekowe i programy onkologiczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy (grudzień 2015 - listopad 2016)¹⁹



* z wykluczeniem programów B.12 i B.54, ponieważ rytuksymab i lenalidomid stosowane są też w innych programach.

Dla porównania wydatki na leki stosowane w programach nieonkologicznych, takich jak: programy leczenia WZW typu C, stwardnienia rozsianego i RZS stanowiły odpowiednio 14% (438 mln PLN), 10% (292 mln PLN) i 5% (149 mln PLN) całkowitych wydatków NFZ na leki stosowane w programach lekowych.^{15, 19}

Ryc. 13. Wydatki NFZ na programy leczenia NDRP w stosunku do wydatków na wybrane programy nieonkologiczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy (grudzień 2015 - listopad 2016).^{15, 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 2017, NICE 2015)^{20,21}

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

***kryzotynib w leczeniu I linii w przypadku rearanżacji genu ROS; pembrolizumab w leczeniu I linii w przypadku wysokiej ekspresji genu PD-L1.



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

Nowe leki, w większości niefinansowane dotychczas w Polsce w leczeniu raka płuca, 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.^{22, 23}

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.^{24, 25} 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%).²⁶

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%).²⁶

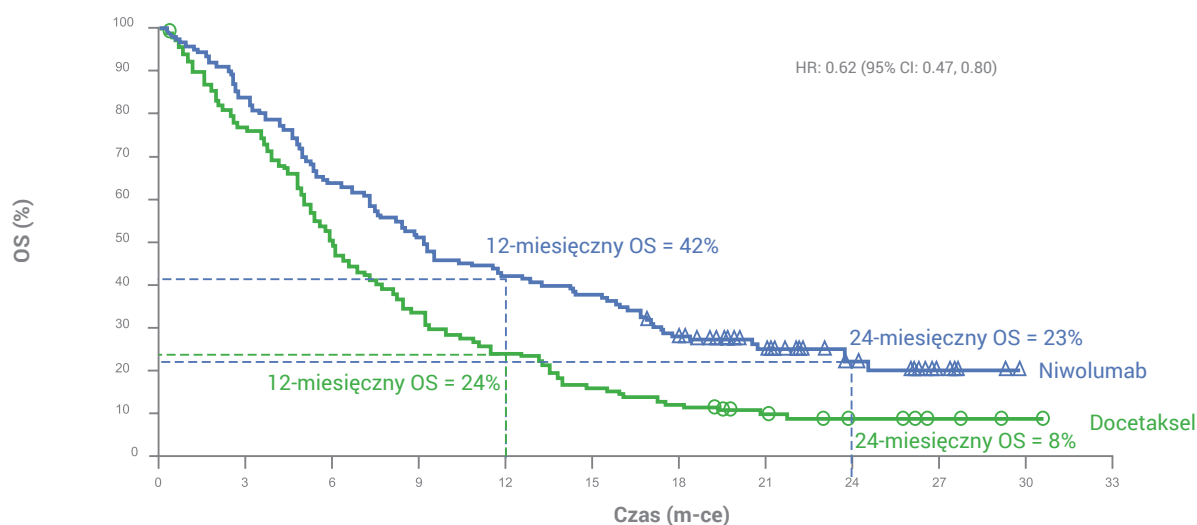
Tab. 4. Wyniki skuteczności niwolumabu i docetakselu w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP w drugiej linii leczenia (CheckMate 017)²⁶

| 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 |
| docetaxel | 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. 14. Przeżycie całkowite chorych z płaskonabłonkowym NDRP w grupie niwolumabu i docetakselu w drugiej linii leczenia (CheckMate 017)²⁶



Liczba pacjentów

| | | | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|
| Niwolumab | 135 | 113 | 86 | 69 | 52 | 31 | 15 | 7 | 0 |
| Docetaxel | 137 | 103 | 68 | 45 | 30 | 14 | 7 | 2 | 0 |

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, inhibitory EGFR oraz jeden z inhibitorów ALK.

Pomimo szerokiej gamy zalecanych w wytycznych klinicznych i zarejestrowanych opcji terapeutycznych o udowodnionej skuteczności ograniczenia refundacyjne znacznie utrudniają dostęp polskim chorym na raka płuca do leczenia.^{18, 27, 28}

Tab. 5. Status rejestracyjny leków wskazanych w leczeniu raka płuca^{27, 28}

| 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 | 19.12.2015 | 12.12.2014 |
| Keytruda | pembrolizumab | 23.06.2016 | 02.10.2015 |
| Tagrisso | ozymertynib | 02.02.2016 | 13.11.2015 |
| Portrazza | necytumumab | 15.02.2016 | 24.11.2015 |

* płaskonabłonkowy.

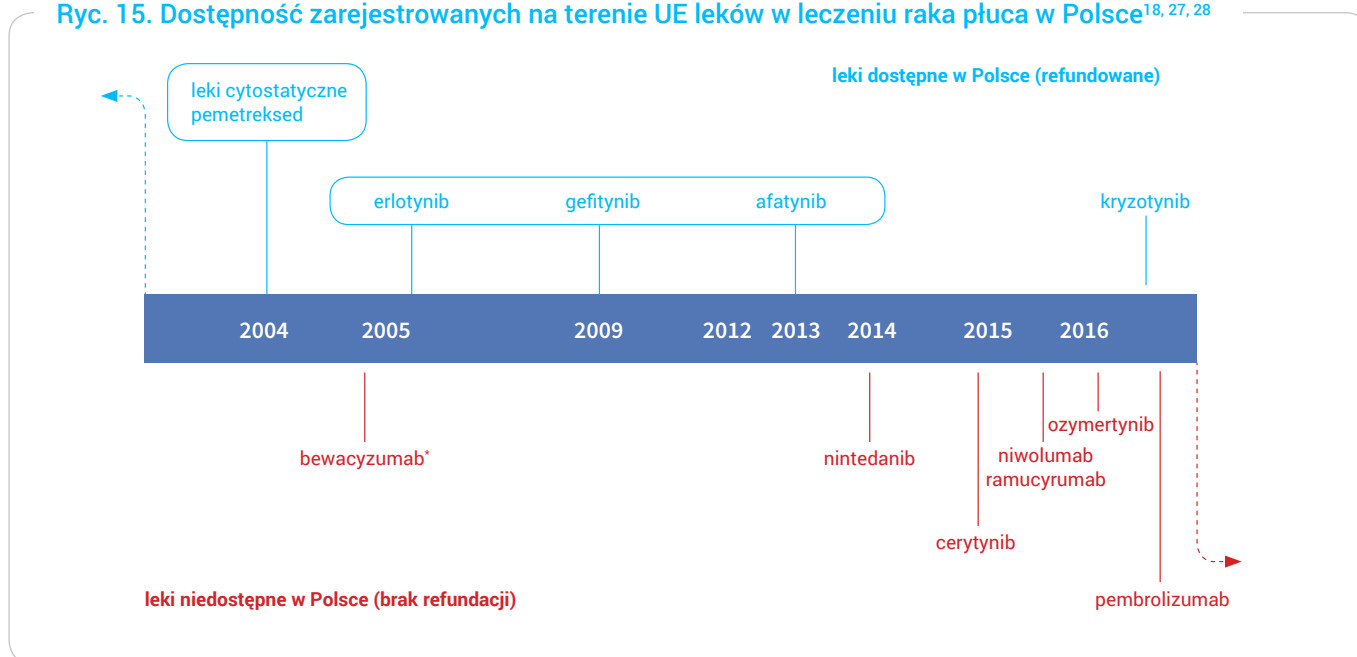
** niepłaskonabłonkowy.

Dostępne metody farmakologicznego leczenia raka płuca w Polsce obejmują jedynie chemioterapię, inhibitory EGFR, które są ograniczone wyłącznie do chorych z potwierdzoną mutacją genu EGFR i określonym typem nowotworu, oraz jeden z inhibitorów ALK, ograniczony wyłącznie do chorych z potwierdzoną rearanżacją w genie ALK.¹⁸



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

Ryc. 15. Dostępność zarejestrowanych na terenie UE leków w leczeniu raka płuca w Polsce^{18, 27, 28}



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

Tab. 6. Leki zarejestrowane w leczeniu raka płuca niedostępne w Polsce^{17, 27}

| Brak wniosku refundacyjnego | Rekomendacja AOTMiT |
|-----------------------------|---------------------------|
| bewacyzumab* | niwolumab – negatywna |
| cerytynib | nintedanib – negatywna |
| ramucyrumab | pembrolizumab – negatywna |
| ozymertynib | |

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).²⁹

Obecnie, spośród 14 leków zarejestrowanych w Europie ze wskazaniami do stosowania w nowotworach złośliwych oskrzeli i płuc niemal wszystkie znajdują się w aktualnych wytycznych NCCN. W Polsce, spośród 5 leków refundowanych w leczeniu raka płuca, jedynie dwa leki są refundowane zgodnie z wytycznymi, zaś bez refundacji w tych wskazaniach pozostaje 8 preparatów.³⁰

W ostatnim czasie obserwowany jest wyraźny wzrost liczby rekomendacji negatywnych wydawanych przez AOTMiT, które utrudniają uzyskanie pozytywnej decyzji refundacyjnej.¹⁷

Tab. 7. Kryteria oceny leków przez AOTMiT^{17,31}

| Wymóg | Rozwiązanie |
|---|--|
| Uniwersalne kryteria nieadekwatne dla leków onkologicznych | |
| znaczne 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. 130 002 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 – nieznaną 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 niestandardowej³² - 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) ³³ | zniesienie obowiązku występowania leku w obrocie przed złożeniem wniosku refundacyjnego ³⁴ |
| 60 dni na uzgodnienie treści programu lekowego ³³ | możliwość uzgadniania treści programu lekowego zaraz po uzyskaniu przez lek pozytywnej opinii CHMP przed uzyskaniem rejestracji ³⁴ zniesienie 60 dni na uzgodnienie treści programu w procesie refundacyjnym leków, dla których programy zostały już uzgodnione przed złożeniem wniosku refundacyjnego i uzyskały pozytywną opinię Ministra Zdrowia ³⁴ |

Istotnymi przyczynami braku dostępu polskich chorych do innowacyjnego leczenia farmakologicznego w raku płuca są również zbyt niskie nakłady NFZ na leczenie onkologiczne - niższy PKB na osobę oraz mniejszy odsetek PKB wydawany na ochronę zdrowia w porównaniu do krajów bogatych.³⁵

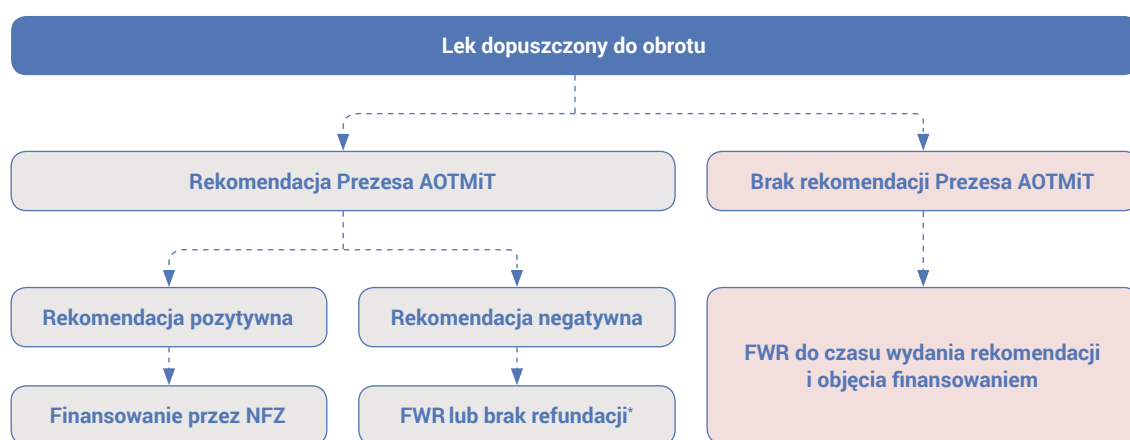
Najnowsze proponowane rozwiązania systemowe obejmują utworzenie Funduszu Walki z Rakiem (FWR) finansowanego bez udziału budżetu państwa:

- poprzez wprowadzenie dodatkowych ubezpieczeń zdrowotnych;
- przy współudziale producentów technologii medycznych objętych finansowaniem w ramach FWR;
- z umów podziału ryzyka (np. kwoty zwrotu).³⁵

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 rozwoju.³⁵

Ryc. 16. Proponowany schemat działania Funduszu Walki z Rakiem (FWR)³⁶



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 Onkologiczne.³¹

Tab. 9. Algorytm PTOK/PTO - kategorie oceny i możliwy zakres punktów do uzyskania³¹

| 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 refundacji.³¹

Tab. 10. Algorytm PTOK/PTO - sumaryczna ocena i kwalifikacja leku do poszczególnych kategorii według wielkości wartości dodanej względem aktualnie refundowanego standardu postępowania³¹

| 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 leczenia.”³⁶

W leczeniu raka płuca obserwowany jest dynamiczny rozwój leków ukierunkowanych molekularnie.^{18, 37}

Tab. 11. Nowe leki ukierunkowane molekularnie badane w leczeniu raka płuca^{20, 37}

| NDRP | Gen | Częstość | Substancja czynna |
|--------------------------------|---------------|----------|---|
| gruczołowy | <i>ALK</i> | 3-7% | kryzotynib, cerytynib*, brigatynib, ganetespiib |
| | <i>BRAF</i> | 1-4% | wemurafenib, dabrafenib, dasatynib |
| | <i>MET</i> | 2-20% | tiwantynib, onartuzumab |
| | <i>HER2</i> | 2-4% | afatynib, lapatynib, dakonitynib, trastuzumab |
| | <i>KRAS</i> | 15-25% | selumetytib, sorafenib, ganetespiib |
| | <i>MEK1</i> | 1% | trametytib |
| | <i>NRAS</i> | 1% | selumetytib, sorafenib |
| | <i>Pi3K</i> | 1-3% | BKM120, BEZ235, GDC0980, HS-173 |
| | <i>RET</i> | 1% | wandetanib, kryzotynib, brigatynib, ganetespiib |
| | <i>ROS-1</i> | 1% | kryzotynib, brigatynib, ganetespiib |
| płaskonabłonkowy | <i>DDR2</i> | 2,5-3,8% | dazatynib |
| | <i>FGFR1</i> | 20% | AZD8020, AZD4547, DJ398, ponatynib, dowitynib, briwanib |
| gruczołowy płaskonabłonkowy | <i>IGF-1R</i> | 5% | linsitynib, figitumumab, cerytynib, pikopodofilyna |
| niepłaskonabłonkowy | <i>EGFR</i> | 10% | neratynib, dakonitynib, erlotynib, gefitynib, afatynib |
| 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-L1.³⁸

Immunoterapia, ze względu na większą skuteczność oraz mniejszą toksyczność w porównaniu do powszechnie stosowanej chemioterapii, stanowi obecnie obszar intensywnych badań również w raku płuca.³⁸

„Immunoterapia chorób nowotworowych, zwłaszcza ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli, charakteryzuje się odmienną od chemioterapii toksycznością i zdolnością do wywoływania w niektórych przypadkach długotrwałej kontroli choroby.”³⁶

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

| Grupa leków | Substancja czynna (nazwa handlowa) |
|---------------------------|--|
| przeciwciała monoklonalne | rakotumomab |
| Inhibitory PD-1 | niwolumab pembrolizumab |
| Inhibitory PD-L1 | atezolizumab awelumab durwalumab |
| Inhibitory CTLA-4 | ipilimumab tremelimumab |

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, inhibitory EGFR oraz jeden z inhibitorów 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 są:

- ✓ 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 | 19 |
| Tab. 2. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących farmakologicznego leczenia raka płuca (NCCN 2017, NICE 2015) | 19 |
| Tab. 3. Wyniki skuteczności leków zalecanych w leczeniu raka płuca | 21 |
| Tab. 4. Wyniki skuteczności niwolumabu i docetakselu w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP (CheckMate 017) | 22 |
| Tab. 5. Status rejestracyjny leków wskazanych w leczeniu raka płuca | 23 |
| Tab. 6. Leki zarejestrowane w leczeniu raka płuca niedostępne w Polsce | 25 |
| Tab. 7. Kryteria oceny leków przez AOTMiT | 26 |
| Tab. 8. Propozycje skrócenia procesu refundacyjnego | 26 |
| 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 | 28 |
| Tab. 11. Nowe leki ukierunkowane molekularnie badane w leczeniu raka płuca | 29 |
| Tab. 12. Nowe leki immunologiczne badane w leczeniu raka płuca | 30 |

8. Spis rycin

| | |
|--|----|
| Ryc. 1. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego | 8 |
| Ryc. 2. Podział NDRP w zależności od stopnia zaawansowania | 8 |
| Ryc. 3. Liczba zachorowań i zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2014 r. | 10 |
| Ryc. 4. Udział zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2014 r. | 10 |
| Ryc. 5. Zachorowalność i umieralność na raka płuca w Polsce w latach 1999-2014 | 11 |
| Ryc. 6. Zachorowalność na raka płuca w Polsce w latach 1999-2014 wśród kobiet i mężczyzn | 11 |
| Ryc. 7. Zachorowalność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. | 12 |
| Ryc. 8. Umieralność z powodu raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2012 r. | 12 |
| Ryc. 9. Odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce | 13 |
| Ryc. 10. Liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) z powodu raka płuca w Polsce w 2015 r. | 15 |
| Ryc. 11. Koszty absencji chorobowej w Polsce w 2015 r. z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych | 15 |
| Ryc. 12. Wydatki NFZ na programy leczenia NDRP w stosunku do całkowitych wydatków na programy lekowe i programy onkologiczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy (grudzień 2015 – listopad 2016) | 18 |
| Ryc. 13. Wydatki NFZ na programy leczenia NDRP w stosunku do wydatków na programy nieonkologiczne w ciągu ostatnich 12 miesięcy (grudzień 2015 - listopad 2016) | 18 |
| Ryc. 14. Przeżycie całkowite chorych z płaskonabłonkowym NDRP w grupie niwolumabu i docetakselu (CheckMate 017) | 22 |
| Ryc. 15. Dostępność zarejestrowanych na terenie UE leków w leczeniu raka płuca w Polsce | 25 |
| Ryc. 16. Proponowany schemat działania Funduszu Walki z Rakiem (FWR) | 27 |

9. Piśmiennictwo

- ¹ European Respiratory Society. EuropeanLung Foundation. Lunghealth in Europe. Facts and figures. 2013. http://www.europeanlung.org/assets/files/publications/lung_health_in_europe_facts_and_figures_web.pdf [dostęp 08.03.2017 r.].
- ² Szczeklik A. Interna Szczeklika 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- ³ American Cancer Society. LungCancer (Non-Small Cell). 2015. <https://old.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf> [dostęp 08.03.2017 r.].
- ⁴ Rzyman W. Rak płuca. <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/W.Rzyman%20-%20RAK%20PLUCA.pdf> [dostęp 08.03.2017 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 Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 08.03.2017 r.]
- ⁸ Krajowy Rejestr Nowotworów - Centrum Onkologii-Instytut, kwiecień 2017, dane nieopublikowane.
- ⁹ GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx [dostęp 08.03.2017 r.].¹⁰ Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa 2015.
- ¹⁰ Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa 2015.
- ¹¹ Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp 08.03.2017 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 09.03.2017 r.].
- ¹³ Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> [dostęp 09.03.2017 r.].
- ¹⁴ Infarma. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje dla Polski. Warszawa, grudzień 2014.
- ¹⁵ Uchwała Nr 23/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-232016iii,6399.html> [dostęp 13.03.2017 r.]
- ¹⁶ Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B, Grylewicz J, Zawadzki R. Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna 2016. Warszawa, listopad 2016.
- ¹⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://www.aotm.gov.pl/www/> [dostęp 09.03.2017 r.].
- ¹⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.
- ¹⁹ Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp 09.03.2017 r.].
- ²⁰ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp 09.03.2017 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. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/nintedanib-for-previously-treated-locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-non-small-cell-lung-cancer-82602612880837> [dostęp 09.03.2017 r.].
- ²² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. Issued: July 2015. NICE technology appraisal guidance 347. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/nintedanib-for-previously-treated-locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-non-small-cell-lung-cancer-82602612880837> [dostęp 09.03.2017 r.].
- ²³ 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. Ramucirumab 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.

- ²⁴ 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 10.03.2017 r.].
- ²⁵ 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 10.03.2017 r.].
- ²⁶ 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.
- ²⁷ European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp 10.03.2017 r.].
- ²⁸ U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/> [dostęp 10.03.2017 r.].
- ²⁹ 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. https://www.alivia.org.pl/raport2015/15_04_2015_Raport_innowacyjne_leki.pdf [dostęp 07.12.2015 r.].
- ³⁰ 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 10.03.2017 r.].
Alivia Fundacja Onkologiczna. Dostęp pacjentów onkologicznych do terapii lekowych w Polsce na tle aktualnej wiedzy medycznej. Raport. Marzec 2017.
- ³¹ Krzakowski M, Wysocki W, Jassem J, Krzemieniecki K, Potemski P, Zyśk R. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych – propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11, 1: 9–15.
- ³² 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 10.03.2017 r.].
- ³³ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 10.03.2017 r.].
- ³⁴ 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.
- ³⁵ Łanda K, Kordecka A, Ryś P, Plisko R, Pruszek C, Wierzbę W, Rolska P, Łabuda J, Kalinowska A. Fundusz Walki z Rakiem (FWR). Propozycje rozwiązań systemowych. Wersja 1.0. Kraków, wrzesień 2015. <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/fundusz-walki-z-rakiem-fwr-propozycje-rozwiazan-systemowych.pdf> [dostęp 10.03.2017 r.].
- ³⁶ Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w praktyce klinicznej.* 2015; 11 (2): 76-86.
- ³⁷ Instytut Genetyki i Immunologii. <http://www.genim.c0.pl/?niedrobnokomorkowy-rak-pluca,14> [dostęp 10.03.2017 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=WDU20111220696> [dostęp 10.03.2017 r.].
- ³⁸ ASCO: immunoterapia najbardziej obiecująca w leczeniu nowotworów. <http://www.rynekapteki.pl/farmakologia/asco-immunoterapia-najbardziej-obiecujaca-w-leczeniu-nowotworow,8678.html> [dostęp 10.03.2017 r.].

Notatki

Notatki

Notatki

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