



Alimta[®] (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana [REDACTED]

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

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

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

Kraków, styczeń-marzec 2014

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>██████████</p>	<p>Analityk</p>	<p>Aktualizacja analizy problemu decyzyjnego w odniesieniu do aspektów klinicznych i epidemiologicznych.</p>
	<p>██████████</p>	<p>Analityk</p>	<p>Opracowanie analizy problemu decyzyjnego w odniesieniu do aspektów klinicznych i epidemiologicznych.</p>
	<p>██████████</p>	<p>Analityk</p>	<p>Opracowanie aspektów ekonomicznych i refundacyjnych analizy problemu decyzyjnego.</p>
<p>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Eli Lilly Polska Sp. z o.o. ul. Żwirki i Wigury 18 A 02-092 Warszawa</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECIA 2012 ROKU	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	12
2.2. KLASYFIKACJA RAKA PŁUCA.....	12
2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA RAKA PŁUCA.....	14
2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNANIE I OBJAWY RAKA PŁUCA	16
2.5. ROKOWANIE	26
2.6. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA.....	27
2.7. CEL I SPOSOBY LECZENIA RAKA PŁUCA.....	39
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	45
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	52
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	52
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	52
4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	56
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	56
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH [REDAKOWANE]	57
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYŚCІ PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	58
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	58
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	61
7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE	61
7.2. ASPEKTY KOSZTOWE.....	63
8. BIBLIOGRAFIA	68
9. SPIS TABEL, DIAGRAMÓW	72
10. ANEKS	73
10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	73
10.2. DIAGRAMY	75

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACCP	ang. <i>American College of Chest Physicians</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Lekarzy Chorób Płuc
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja zapewniająca opiekę zdrowotną
AIOT	ang. <i>Italian Association of Thoracic Oncology</i> ; Włoskie Towarzystwo ds. Nowotworów Klatki Piersiowej
AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ASR	ang. <i>Age-Standardised Rates</i> ; Standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAC	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Leczenie objawowe
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCA	ang. <i>Cancer Council Australia</i> ; Australijska Rada ds. Raka
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> ; Kanadyjska organizacja zapewniająca opiekę zdrowotną chorym na raka
CEA	ang. <i>Carcinoembryonic Antigen</i> ; Antygen rakowo- płodowy
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CYFRA 21-1	ang. <i>Cytokeratin-19 Fragments</i> ; Fragmenty cytokeratyny 19.
DNA	ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i> ; Kwas deoksyrybonukleinowy
DR	ang. <i>Duration of Response</i> ; Czas trwania odpowiedzi na leczenie
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EBUS	ang. <i>Endobronchial Ultrasonography</i> ; Ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa
ECO	ang. <i>European Cancer Observatory</i> ; Akronim projektu mającego na celu zbieranie danych epidemiologicznych dotyczących nowotworów
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
EGFR	ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
ENCR	ang. <i>European Network of Cancer Registries</i> ; Europejska Sieć Rejestrów Nowotworów
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
EUROCARE	ang. <i>European Cancer Registry</i> ; Europejski Rejestr Nowotworów
EUS	ang. <i>Esophageal Ultrasonography</i> ; Ultrasonografia wewnętrzprzełykowa
GLOBOCAN	Międzynarodowy program dotyczący epidemiologii nowotworów na świecie
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IARC	ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> ; Międzynarodowa Agencja ds. Badań nad Rakiem
IASLC	ang. <i>International Association for the Study of Lung Cancer</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo ds. Badań nad Rakiem Płuca
IHC	ang. <i>Immunohistochemistry</i> ; Badanie immunohistochemiczne
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
JSCO	ang. <i>Japan Society of Clinical Oncology</i> ; Japońskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
KT	Komputerowa tomografia
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mleczanowa
MR	Magnetyczny rezonans
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Narodowa Sieć Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Narodowy Instytut ds. Raka
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	ang. <i>National Guideline Clearinghouse</i> ; Amerykańska agencja zajmująca się oceną wytycznych
NICE	ang. <i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej
NLCST	ang. <i>National Lung Cancer Screening Trial</i> ; Akronim badania klinicznego dotyczącego oceny badań przesiewowych we wczesnym wykrywaniu raka płuca
NOS	ang. <i>Not Otherwise Specified</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Nieokreślony/ niesklasyfikowany
NSCLC	ang. <i>Non-Small-Cell Lung Carcinoma</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuca
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PET	ang. <i>Positron Emission Tomography</i> ; Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej
PET-KT	Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> ; Kryteria klasyfikacji odpowiedzi na leczenie w guzach litych
RR	ang. <i>Response Rate</i> ; Odpowiedź na leczenie
RTG	Badanie rentgenograficzne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SCLC	ang. <i>Small-Cell Lung Carcinoma</i> ; Drobnokomórkowy rak płuca
SEER	ang. <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> ; Program, w ramach którego zbierane są dane epidemiologiczne w Stanach Zjednoczonych
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> ; Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyzespołowa Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TNM	ang. <i>Tumour, Node, Metastases</i> ; Klasyfikacja TNM do oceny zaawansowania choroby nowotworowej
UICC	ang. <i>Union for International Cancer Control</i> ; Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem
USG	ang. <i>Ultrasonography</i> ; Badanie ultrasonograficzne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WRL	Wykaz Leków Refundowanych

**ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU
DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA
2 KWIETNIA 2012 ROKU**

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do pemetreksedu (produkt leczniczy Alimta[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanego [REDACTED]

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta[®] (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w analizowanym wskazaniu w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) stosowanych w programach lekowych.

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [REDACTED]

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie pemetreksedu (produkt leczniczy Alimta[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji),

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), [REDACTED]

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (czas przeżycia wolny od progresji choroby, czas przeżycia całkowitego, odpowiedź na leczenie, wskaźnik kontroli choroby, progresja choroby, zgon, jakość życia) oraz profilu bezpieczeństwa (poszczególne działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, w poszczególnych stopniach nasilenia), działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu lub zgon z powodu wystąpienia działań niepożądanych, konieczności redukcji dawki leku z powodu toksyczności leczenia).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych [7]. Z uwagi na różny przebieg kliniczny, rokowanie i leczenie, raki płuca dzieli się na niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP) stanowiące około 80% wszystkich nowotworów płuca oraz drobnokomórkowe raki płuca (DRP) stanowiące około 20% wszystkich nowotworów płuca [7], [13]. Rak płuca jest najczęściej występującym w Polsce nowotworem złośliwym o niekorzystnym rokowaniu, ponieważ pomimo postępu medycyny nie udaje się poprawić przeżycia długoterminowego chorych [18], [19], [24], [25]. Jednoroczny wskaźnik przeżycia wynosi około 36%, a 5-letni około 13% [24], [37]. Zasadniczym czynnikiem inicjującym płucną karcinogenezę jest palenie tytoniu, ryzyko zachorowania na raka płuca zależy od czynnego, jak i biernego narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego (około 70-90% wszystkich zachorowań) [7], [18], [22], [23].

Leczenie raka płuca zależy od stopnia zaawansowania choroby, typu histopatologicznego i stopnia sprawności [13]. Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie chemioterapii, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji

[REDACTED]

klinicznej [7]. [REDACTED]

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie pemetreksedu w formie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (produkt leczniczy Alimta®) [6]. Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące foliany niezbędne dla podziału komórek [6].

Polskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polską Unię Onkologii (PUO) [REDACTED]

Do chwili obecnej (stan na: styczeń 2014 rok) Rada Konsultacyjna i Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM nie wydali żadnych stanowisk/ rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych pemetreksedu stosowanego w analizowanym wskazaniu [3].

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH PROBLEMU DECYZYJNEGO	DOTYCZĄCE	ASPEKTÓW ANALIZY
--	-----------	---------------------

Obecnie produkt leczniczy Alimta® finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” [85] (w pierwszej oraz drugiej linii leczenia) oraz w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, w leczeniu międzybłoniaka [86], w grupie limitowej 1034.0, Pemetreksed [14]. Produkt leczniczy Alimta® nie jest w chwili obecnej finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Oceniono, że optymalną strategią refundacyjną jest finansowanie produktu leczniczego Alimta® w ramach programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED] Za powyższym przemawiają następujące kwestie:

- dożylna forma podania produktu leczniczego Alimta®,
- konieczność podawania preparatu pod nadzorem wysokowykwalifikowanego i doświadczonego personelu medycznego,
- konieczność szczegółowej diagnostyki oraz premedykacji,
- zastosowanie produktu leczniczego Alimta® w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny jest największy (kontrola wydatków płatnika publicznego).

Założono, że produkt leczniczy Alimta® w programie lekowym [REDACTED]

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

[REDACTED] Za finansowaniem w ramach istniejącej grupy limitowej przemawia fakt, że produkt Alimta® jest już finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (w pierwszej oraz drugiej linii leczenia) oraz w ramach Katalogu chemioterapii w leczeniu międzybłoniaka [14], [85], [86]. Sugerowana przez Wnioskodawcę cena dla produktu leczniczego Alimta®, [REDACTED]

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

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [87] leki stosowane w ramach programu lekowego wydawane są pacjentowi bezpłatnie. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do pemetreksedu (produkt leczniczy Alimta[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [REDACTED]

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta[®] (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w analizowanym wskazaniu w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) stosowanych w programach lekowych.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania pemetreksedu w formie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Alimta[®] (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Alimta[®], pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego (APD)
2. Analizowana populacja – problem zdrowotny w kontekście klinicznym



- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących pemetreksedu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej technologii lekowej (pemetreksed, produkt leczniczy Alimta®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [6] i z propozycją programu lekowego [92], stanowią pacjenci [REDACTED]

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych [7]. Rak płuca jest najczęściej występującym w Polsce nowotworem złośliwym o niekorzystnym rokowaniu, ponieważ pomimo postępu medycyny nie udaje się istotnie poprawić przeżyć odległych chorych [7], [18], [24].

2.2. KLASYFIKACJA RAKA PŁUCA

Ogólnie przyjęta klasyfikacja raka płuca została wprowadzona przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO) w 1999 roku i zmodyfikowana w 2004 roku [9], opiera się na kryteriach ustalonych na podstawie mikroskopowej oceny materiału pooperacyjnego, które w przypadku zaawansowanych nowotworów miały ograniczoną wartość [7]. Rozszerzenie możliwości diagnostyki stanowiło uzasadnienie dla wprowadzenia w 2011 roku zmodyfikowanej klasyfikacji raków gruczołowych opracowanej przez Międzynarodowe Towarzystwo do Badań nad Rakiem Płuca (ang. *International Association for the Study of Lung Cancer*; IASLC) [10], [11].

Tabela 1. Klasyfikacja histologiczna raka płuc według WHO [9], z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego [10], [11] (za referencją [7]).

Typy	Odmiany
Rak płaskonabłonkowy	<ul style="list-style-type: none"> • brodawkowaty • jasnokomórkowy • z drobnych komórek • podstawnokomórkowy
Rak drobnokomórkowy	<ul style="list-style-type: none"> • złożony
Raki gruczołowe <ul style="list-style-type: none"> • zmiana przedinwazyjna <ul style="list-style-type: none"> ○ nietypowa hiperplazja gruczołowa ○ gruczolakorak <i>in situ</i> (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) ○ gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania <i>lepidic</i>, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikro-brodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu) • inne postacie gruczolakoraka 	<ul style="list-style-type: none"> • syngnetowatokomórkowy
Rak wielkokomórkowy	<ul style="list-style-type: none"> • z cechami neuroendokrynności • mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności • podstawnokomórkowy • rak limfoepitelioidalny • jasnokomórkowy • z fenotypem prążkowanokomórkowym
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomo-mięsakovym, elementami mięsaka wrzecionowato-komórkowego lub olbrzymiokomórkowego <ul style="list-style-type: none"> • pleomorficzny • wrzecionowatokomórkowy • olbrzymiokomórkowy • mięsakorak • <i>blastoma</i> płuc 	
Rakowiaki <ul style="list-style-type: none"> • typowy • atypowy 	
Raki z gruczołów typu śliniankowego <ul style="list-style-type: none"> • śluzowo-naskórkowy • gruczołowo-torbielowaty • inne 	
Raki niesklasyfikowane	

Klasyfikację histologiczną uzupełnia podział według zróżnicowania (histologiczna złośliwość), który wyróżnia 4 stopnie:

- GX – brak możliwości określenia zróżnicowania,
- G1 – wysokie zróżnicowanie,
- G2 – umiarkowane zróżnicowanie,
- G3 – niskie zróżnicowanie,

- G4 – rak niezróżnicowany.

Stopień histologicznej złośliwości ma jednak ograniczone znaczenie podczas podejmowania decyzji dotyczącej wyboru leczenia [7].

GX dotyczy guzów, w których stopień zróżnicowania nie może być ustalony, np. ze względu na złą jakość wycinków lub cechy pobranego do badania materiału nowotworowego. G3 obejmuje nowotwory słabo zróżnicowane, które tracą charakterystyczne utkanie, zwiększa się atypia komórkowa, liczba figur podziału, obszarów martwicy, w grupie tej znalazły się m.in. raki gruczołowe lite, raki wielokomórkowe, pleomorficzne. Natomiast, grupa G4 odnosi się do raków niezróżnicowanych, niewykazujących żadnego typowego różnicowania [12].

Z uwagi na różny przebieg kliniczny, rokowanie i leczenie, raki płuca dzieli się na niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP; ang. *Non-Small-Cell Lung Carcinoma*; NSCLC) stanowiące około 80% wszystkich nowotworów płuca oraz drobnokomórkowe raki płuca (DRP; ang. *Small-Cell Lung Carcinoma*; SCLC) stanowiące około 20% wszystkich nowotworów płuca. Drobnokomórkowy rak płuca różni się od pozostałych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi i klinicznymi, takimi jak: wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość [7], [13].

Rak płuca rozwija się najczęściej w dużych oskrzelach lub obwodowo. Postać obwodowa jest typowa dla raka gruczołowego (ang. *adenocarcinoma*). Przerzuty raka płuca pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, w dalszej kolejności w: wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym. Rak płuca może się również szerzyć miejscowo przez naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej [7], [13].

2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA RAKA PŁUCA

Nowotwory płuca mają bardzo dobrze określone czynniki ryzyka sprzyjające pojawieniu się tego schorzenia. Powszechnie wiadomo, że zasadniczym czynnikiem inicjującym płucną karcinogenezę jest palenie tytoniu. Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy zarówno od czynnego, jak i biernego narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego [7], [18], [22], [23] (około 70-90% wszystkich zachorowań [7], [18], [23] w zależności od źródła). W znacznie mniejszym stopniu ryzyko zachorowania na raka płuca zależy od niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych, takich jak: metale radioaktywne i gazowe produkty ich rozpadu, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe oraz czynników genetycznych przede wszystkim związanych z

polimorfizmem genów uczestniczących w metabolizmie czynników rakotwórczych dymu tytoniowego i genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA [7].

Znaczenie predyspozycji genetycznych wyjaśnia występowanie około 10-20% raków płuca u osób, które nigdy nie paliły tytoniu [23].

Do czynników narażenia środowiskowego i zawodowego zalicza się ekspozycję na azbest oraz metale (chrom, nikiel, kobalt, kadm, arsen). Narażenie na promieniowanie jonizujące (w tym radon) również zwiększa ryzyko rozwoju raka płuca [18], [23]. Szacuje się, że zawodowa ekspozycja na czynniki karcinogenne odpowiada za około 9-15% przypadków raka płuca, a zanieczyszczenie powietrza prawdopodobnie za 1-2% przypadków raka płuca [18]. Obserwowane zamiennie częstsze zachorowania w populacji kobiet w miastach w stosunku do mieszkanek wsi może potwierdzać wpływ urbanizacji i warunków środowiskowych (zjawisko nieodnotowane w populacji mężczyzn) [23].

Nie potwierdzono wpływu diety na ryzyko rozwoju raka płuca [23]. Są opinie, że niekorzystny wpływ na rozwój raka płuca ma spożywanie pokarmów z dużą zawartością tłuszczów nasyconych, jak również nadużywanie alkoholu [18]. Wyniki badań dotyczących protekcyjnego działania spożywanych owoców i warzyw (zawierających antyoksydanty) są również niejednoznaczne [18], [23]. Stosowanie czynników antyoksydacyjnych (retinoidy, karoteny, kwas askorbinowy) nie zmniejszało ryzyka zachorowania na raka płuca [23].

Dym tytoniowy jest przyczyną 80-90% pierwotnych raków płuca u mężczyzn i około 70-80% u kobiet. Palenie 20 papierosów dziennie przez okres 30 lat zwiększa ryzyko zachorowania na raka płuca około 20-60-krotnie u mężczyzn i 14-20-krotnie u kobiet [23]. Istotnym z punktu widzenia zachorowania jest również wiek rozpoczęcia palenia, liczba wypalanych dziennie papierosów oraz liczba lat palenia i rodzaj wypalanych papierosów [18], [21]. Najczęściej identyfikowaną grupą ryzyka zachorowania na raka płuca są palacze tytoniu w wieku powyżej 40. roku życia. W grupie ryzyka pozostają również osoby, które zaprzestały palenia, a paliły średnio jedną paczkę dziennie przez co najmniej 20 lat [21].

Dym tytoniowy zawiera ponad 300 substancji chemicznych, spośród których około 40 może posiadać silne działanie kancerogenne, zwłaszcza: benzopiren, dibenzoantracen, tytoniospecyficzne nitrozaminy, katekol, nikiel, kadm, chlorek winylu. Ekspozycja na dym tytoniowy może indukować mutacje w protoonkogenie *KRAS* oraz nieprawidłową aktywność metyltransferazy DNA w pneumocytach II rzędu, prowadząc do powstania raka. Istotną rolę w rozwoju raka płuca (głównie NDRP) mają zaburzenia szlaku sygnałowego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor*; EGF), którego nadekspresję stwierdza się w około 60-80% przypadków NDRP, a amplifikacja

genu *EGFR* (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*; EGFR) dotyczy około 30% chorych. Wśród genów supresorowych najczęstsze zaburzenia polegają na mutacjach w genach *TP53* i *RB* [23].

Najlepszą formą pierwotnej profilaktyki raka płuca jest niepalenie tytoniu oraz ograniczenie środowiskowego narażenia na dym tytoniowy. Natomiast, najskuteczniejszą wtórną prewencją w odniesieniu do tego nowotworu jest rezygnacja z palenia na każdym etapie choroby [22].

2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY RAKA PŁUCA

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca (Diagram 1, Aneks) [7]. W pierwszej kolejności należy przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe [7].

Badanie podmiotowe w przypadku podejrzenia raka płuca składa się z wywiadu w kierunku objawów oraz dokładnej oceny czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów oraz narażenia zawodowego [7].

Rak płuca przez długi okres czasu może nie dawać żadnych objawów. Objawy raka płuca są bardzo niecharakterystyczne i zależą zarówno od lokalizacji zmiany, jak i stopnia zaawansowania choroby. U większości chorych początkowe objawy ograniczone są do układu oddechowego [13], [16]. Objawy ogólne i tak zwane objawy paranowotworowe na ogół występują dopiero w okresie zaawansowanego procesu [21]. U części chorych mogą jednak znacznie wyprzedzać pojawienie się dolegliwości ze strony układu oddechowego [21].

Tabela 2. Objawy raka płuca [7].

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

Najczęstszym objawem, występującym u 45-75% chorych na raka płuca, jest kaszel, z czego u 1/3 - przebiegający z odkształcaniem wydzieliny. Kaszel występuje częściej i wcześniej u chorych z guzami położonymi centralnie w drzewie oskrzelowym (rak płaskonabłonkowy i drobnokomórkowy), natomiast rzadziej i później u chorych z guzami położonymi obwodowo (rak gruczołowy i wielkokomórkowy). W

wyniku obturacji oskrzela przez guzy umiejscowione centralnie może także dojść do niedodmy płuca z towarzyszącymi zmianami zapalnymi, ropnymi (ropień płuca) i wysiękiem opłucnowym [13].

U większości chorych palących papierosy kaszel nie jest objawem nowym, ale może dojść do zmiany jego charakteru lub nasilenia [13], [16]. U niektórych występują niecharakterystyczne dolegliwości określane jako uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej. Charakterystyczny zespół bólowy o cechach neuralgii ramiennej występuje w przebiegu raka szczytu płuca. Krwioplucie w początkowym okresie choroby występuje u około 8% chorych. Staje się natomiast częstym objawem w przypadku nowotworu w zaawansowanym stadium [13].

Drugim pod względem częstości występowania objawem raka płuca jest duszność stwierdzana u 30-50% chorych. Przyczyną duszności może być obturacja dróg oddechowych przez guz i/lub obecność zmian zapalnych, płynu w jamie opłucnej lub osierdziu oraz rozsiewu nowotworu wewnątrzplucnymi drogami limfatycznymi [13]. Trzecim ważnym objawem jest powtarzające się lub niepoddające się leczeniu zapalenie płuc [16].

Ból występuje u 25–50% chorych i może być następstwem naciekania opłucnej ściennej lub ściany klatki piersiowej, zatorowości płucnej lub zapalenia płuc. Naciekanie nowotworu na sąsiadujące struktury klatki piersiowej może prowadzić do:

- porażenia nerwu przeponowego i uniesienia przepony na zdjęciu radiologicznym,
- porażenia nerwu krtaniowego wstecznego po lewej stronie, powodującego chrypkę,
- wysięku opłucnowego,
- zespołu górnego otworu klatki piersiowej (zespół Pancoasta) z bólami barku i kończyny górnej oraz objawami ocznymi (opadanie powieki, zwężenie źrenicy i zapadnięcie gałki ocznej) w wyniku naciekania splotu barkowego i pnia współczulnego,
- zespołu żyły głównej górnej w wyniku naciekania i/lub zakrzepicy [13].

Przerzuty raka płuca do narządów odległych mogą powodować następujące objawy:

- nadnercza - zaburzenia wydzielania hormonów nadnerczy we wszystkich formach,
 - wątroba - ból brzucha, nudności, żółtaczka,
 - kości - ból, złamania patologiczne,
 - ośrodkowy układ nerwowy:
 - objawy nieogniskowe, w tym bóle głowy, nudności, wymioty,
 - objawy ogniskowe (np. zaburzenia sensomotoryczne, drgawki, niedowłady i zawroty głowy)
- [13].

W badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy szczególnie uwzględnić:

- objawy związane ze zwężeniem lub obturacją oskrzela (osłabienie szmeru pęcherzykowego, zlokalizowane świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy lub tchawiczy),
- powiększenie węzłów chłonnych (zwłaszcza węzłów nadobojczykowych),
- objawy obecności płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego),
- objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca),
- objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych),
- powiększenie wątroby,
- bolesność uciskową w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej,
- objawy paranowotworowe,
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego,
- ocenę masy ciała wobec wartości należytnej [7].

Zespoły paranowotworowe (występujące u 10-20% chorych) związane są zazwyczaj z rakiem drobnokomórkowym i wydzielanymi przez guz substancjami hormonalnie czynnymi [13].

Tabela 3. Zespoły paranowotworowe występujące u chorych na raka płuca [13].

Zespoły paranowotworowe	
Endokrynne	Hipoglikemia, hiperglikemia, hipourykemia, hiperkalcemia, zespół Cushinga, ginekomastia, zespół rakowiaka, akromegalia, wyniszczenie, zespół Lamberta-Eatona
Neurologiczne	Neuropatia obwodowa, dysautonomia, degeneracja mózdzku, mioklonia, poliradikulopatia, zespół miasteniczny, retinopatia, mielopatia
Hematologiczne	Anemia, policytomia, nadkrzepliwość, trombocytopenia, leukocytoza, eozynofilia, dysproteinemia
Inne	Palce pałeczkowate, osteoartropatia, hiperpigmentacja, zapalenie naczyń, czerwienica, erytrodemia, zapalenie skórno-mięśniowe, miopatia, świąd, kłębuszkowe zapalenie nerek

Niezbędnym elementem diagnostyki jest ocena stanu sprawności (ogólny stan fizyczny oraz jakość życia) pacjentów z chorobą nowotworową, którą należy przeprowadzić posługując się skalą Zubroda (inaczej WHO/ECOG) lub Karnofsky'ego [7], [33], [34].

Tabela 4. Skala Zubroda (WHO/ECOG) [34].

Stopień sprawności pacjenta	
0	Normalna aktywność bez ograniczeń
1	Ograniczony, jeśli chodzi o większy wysiłek fizyczny, chodzący, objawy choroby
2	Chodzący, zdolny do wykonywania czynności osobistych, ale niezdolny do pracy zawodowej, czas spędzony w łóżku - 50% dnia
3	Zdolny do wykonywania czynności osobistych w stopniu ograniczonym, czas spędzony w łóżku - ponad 50% dnia
4	Chory obłożnie, wymaga stałej opieki osób trzecich
5	Zgon

Tabela 5. Skala Karnofsky'ego [33].

Stopień sprawności pacjenta	
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	Stan niemożności wykonywania pracy zawodowej lub prawidłowej aktywności w społeczeństwie
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon

Rozpoznanie raka płuca jest możliwe na podstawie nieprawidłowego obrazu na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej. Objawy radiograficzne raka płuca mogą być bardzo zróżnicowane. Podejrzenie raka płuca powinno szczególnie nasuwać stwierdzenie w konwencjonalnym badaniu rentgenograficznym (RTG) klatki piersiowej w projekcjach tylnoprzodniej i bocznej:

- cienia okrągłego (zmiana całkowita lita, zmiana częściowo lita lub obraz tzw. mlecznej szyby),
- zmiany zarysu wnęki,
- zaburzeń powietrzności o charakterze niedodmy,
- zmiany naciekowej,
- wysięku w jamie opłucnej [7].

Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania RTG nie wyklucza nowotworu, który może być umiejscowiony w okolicach o ograniczonej dostępności (szczyt płuca lub śródpiersie), stąd u wszystkich chorych z podejrzanymi objawami należy wykonać badanie komputerowej tomografii (KT) klatki piersiowej z użyciem cieniującego środka podanego dożylnie, które powinno dodatkowo

obejmować jamę brzuszną do poziomu nadnerczy. W szczególnych sytuacjach wykonuje się także badanie magnetycznego rezonansu (MR) klatki piersiowej, które może określić stan okolicznych struktur (np. ściany klatki piersiowej, przepony lub dużych naczyń) [7].

W przypadku obecności w mięszu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy powyżej 1 cm pomocne może być badanie pozytonowej emisyjnej tomografii (ang. *Positron Emission Tomography*; PET) w połączeniu z KT (PET-KT). Badanie PET-KT ułatwia różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz określa wskazania do wykonania innych badań lub do obserwacji. Jest pomocne w ocenie zasięgu nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalnym napromienianiem, ponieważ ma największą czułość w ocenie stanu układu chłonnego śródpiersia i wykrywaniu odległych przerzutów. Wskazane jest przeprowadzenie przez każdy zakład analiz zgodności wyników badania PET-KT i patomorfologicznych raportów pooperacyjnych dotyczących stanu węzłów chłonnych. Z uwagi na możliwość uzyskania wyników nieprawdziwie dodatnich lub nieprawdziwie ujemnych wyniki badania PET-KT powinny być traktowane z ostrożnością [7].

Badania obrazowe mózgu (najlepiej MR) wykonuje się przed planowanym leczeniem radykalnym (przynajmniej chorzy w stopniach II i III przed resekcją mięszu płucnego oraz chorzy w stopniu III przed skojarzoną radio-chemioterapią, pozostali chorzy - jedynie w przypadku występowania podejrzanych objawów). Ocena stanu układu kostnego (scyntygrafia lub rentgenografia) jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty [7].

W ramach wstępnej diagnostyki konieczne jest wykonanie morfologii krwi z rozmazem i ocena układu krzepnięcia, przeprowadzenie badań biochemicznych (stężenie w surowicy kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny, transaminaz, fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy mleczkowej (ang. *Lactate Dehydrogenase*; LDH) i glukozy) oraz badania ogólnego moczu. Inne badania przeprowadza się w zależności od indywidualnych wskazań. Zarówno we wstępnej diagnostyce, jak i w monitorowaniu przebiegu leczenia, nie zaleca się oceny surowiczych markerów, na przykład stężenia antygenu rakowo-płodowego (ang. *Carcinoembryonic Antigen*; CEA) lub fragmentów cytokeratyny 19. (CYFRA 21-1) [7].

Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują histologiczną ocenę wycinka pobranego w czasie fiberoskopii lub cytologiczną ocenę wymazu albo popłuczyn z oskrzeli. W przypadku zmian o obwodowej lokalizacji rozpoznanie ustala się najczęściej na podstawie cytologicznej lub histologicznej oceny materiału uzyskanego drogą biopsji przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela. Obecnie należy dążyć do wykonywania badania histologicznego (np. w przypadku biopsji przez ścianę klatki piersiowej - użycia grubej igły), ponieważ uzyskanie tkankowego materiału pozwala określić typ i podtyp nowotworu oraz wykonać badania molekularne - zalecenie ma

szczególne znaczenie w przypadku wyboru systemowego leczenia u chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji mięszu płucnego [7].

Jeżeli uzyskanie materiału do badania patomorfologicznego za pomocą wymienionych metod jest niemożliwe, zastosowanie znajdują metody alternatywne, do których zaliczają się:

- biopsja węzłów chłonnych śródpiersia w czasie ultrasonografii wewnątrzskrzelowej (ang. *Endobronchial Ultrasonography*; EBUS) lub wewnątrzprzełykowej (ang. *Esophageal Ultrasonography*; EUS),
- cytologiczne badanie płwociny (badanie o niskiej czułości, stosowane wyłącznie wówczas, gdy nie można wykonać bronchoskopii lub biopsji przez ścianę klatki piersiowej),
- badanie cytologiczne wysięku opłucnowego i/lub biopsja opłucnej,
- biopsja zmienionych obwodowych węzłów chłonnych,
- mediastinoskopia,
- mediastinotomia,
- bronchofiberoskopia fluorescencyjna z biopsją,
- torakoskopia,
- biopsja ogniska przerzutowego,
- torakotomia (po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości) [7].

Ocena mikroskopowa pierwotnych raków płuca polega na rozpoznaniu nowotworu, różnicowaniu drobnokomórkowego raka płuca i niedrobnokomórkowego raka płuca oraz określeniu typu histologicznego. W większości przypadków pierwotne rozpoznanie mikroskopowe raka płuca opiera się na ocenie drobnych wycinków tkankowych lub materiału cytologicznego [7].

Jeżeli obraz mikroskopowy nie pozwala na dokładne określenie typu histologicznego, należy stosować metody immunohistochemiczne (IHC) z wykorzystaniem odpowiedniego panelu przeciwciał (np. rak płaskonabłonkowy - p63 i CK5/6, gruczolakorak - TTF1 i napsin A) oraz wykonać barwienie w kierunku obecności śluzu. Wspomniane postępowanie odnosi się również do oceny materiału cytologicznego. Jeżeli obraz mikroskopowy oraz wyniki badań IHC nie pozwalają na szczegółowe określenie typu histologicznego, należy rozpoznać nieokreślonego NDRP (ang. *Not Otherwise Specified*; NOS). Uważa się, że odsetek NDRP o nieokreślonym typie histologicznym nie powinien przekraczać 10% wszystkich rozpoznań [7]. Według zaleceń IASLC rozpoznanie raka wielkokomórkowego może być ustalone jedynie na podstawie oceny całego wyciętego nowotworu. Nie powinno się obecnie rozpoznawać raka wielkokomórkowego na podstawie oceny materiału pochodzącego z wycinków tkankowych lub materiału cytologicznego [7], [10], [11].

Ocena patomorfologiczna powinna uwzględnić określenie cech neuroendokrynności - na podstawie obrazu mikroskopowego, a w niektórych przypadkach odczynów IHC. Stosowanie metod IHC umożliwia zwykle różnicowanie pierwotnego raka płuca i przerzutów nowotworów o innych lokalizacjach (w praktyce dotyczy tylko gruczolakoraków) [7].

Dokładne rozpoznanie typu histologicznego raka płuca ukierunkowuje dalszą diagnostykę molekularną. Współczesna diagnostyka patomorfologiczna u niektórych chorych obejmuje również molekularne badania. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić zarówno w materiale tkankowym, jak i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym w czasie biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie, a w razie potrzeby wskazane jest wykorzystanie metod „zatapiania” materiału cytologicznego w bloku parafinowym [7].

Podczas kwalifikowania do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i NDRP nieokreślonego należy ocenić w materiale tkankowym stan genu *EGFR* (obecność aktywującej mutacji). Ocena stanu genu *KRAS* jest niepotrzebna, ponieważ mutacje obu wymienionych genów nie występują łącznie. W części przypadków możliwa jest również ocena stanu genu *EGFR* z materiału pobranego przy użyciu cienkoigłowej biopsji i (rzadziej) wymazów oskrzelowych [7].

U chorych bez narażenia na dym tytoniowy w wywiadzie, z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonego NDRP i bez obecności mutacji w genie *EGFR*, można dodatkowo przeprowadzić badanie w kierunku rearanżacji genu *ALK*, która prowadzi do utworzenia fuzyjnego genu *EML4-ALK* i występuje u 3-5% chorych, najczęściej u młodych i niepalących mężczyzn z podtypem sygnetowatokomórkowym gruczolakoraka. Oznaczanie stanu genu *EML4-ALK* jest jednak celowe tylko w sytuacji, kiedy istnieje możliwość zastosowania kryzotyningu (lek anty-EML4-ALK). Ocena innych tkankowych i surowicznych biomarkerów nie ma obecnie zastosowania w klinicznej praktyce [7]. Poszukiwanie mutacji w genach *EGFR* oraz *EML4-ALK* nie ma uzasadnienia w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego i DRP [7].

Po ustaleniu rozpoznania mikroskopowego raka niezbędne jest wykonanie badań dodatkowych, pozwalających ocenić stopień zaawansowania nowotworu [13]. U chorych kwalifikowanych do leczenia o intencji radykalnej bezwzględnie konieczne jest określenie wielkości i lokalizacji guza pierwotnego oraz jego stosunku do okolicznych struktur anatomicznych (ściana klatki piersiowej, opłucna, przepona, serce, duże naczynia i przełyk), a także stanu regionalnych węzłów chłonnych [7].

W ocenie stopnia zaawansowania raka płuca stosuje się międzynarodową klasyfikację TNM, w której bierze się pod uwagę cechy guza pierwotnego w płucu (T - *tumour*), obecność przerzutów w węzłach chłonnych (N - *node*) oraz obecność przerzutów odległych (M - *metastases*) [7], [40]. Obecnie stosowana klasyfikacja stanowi 7. edycję (z 2009 roku), opracowaną przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (ang. *Union for International Cancer Control*; UICC) oraz Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem (ang. *American Joint Committee on Cancer*; AJCC). Wprowadzone w 7. edycji zmiany opierają się na wynikach analiz bazy danych chorych zgromadzonych w ramach międzynarodowego projektu zrealizowanego przez IASLC [39].

Tabela 6. Klasyfikacja TNM w raku płuca [39] (za referencją [7]).

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

Cecha	Charakterystyka
	- ostroga główna lub guz każdej wielkości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N (node)	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnekowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednio zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wneki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M (metastases)	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Przerzuty w odległych narządach

Istnieją cztery rodzaje klasyfikacji TNM stosowane na różnych etapach rozpoznania i leczenia:

- cTNM - klasyfikacja kliniczna (na podstawie badań przedmiotowych i obrazowych, przed podjęciem leczenia),
- sTNM - klasyfikacja śródoperacyjna (na podstawie klasyfikacji klinicznej i oceny w trakcie zabiegu operacyjnego),
- pTNM - klasyfikacja patomorfologiczna (na podstawie oceny chirurgicznej i pooperacyjnego badania histopatologicznego),
- rTNM - klasyfikacja ponowna w przypadku nawrotu choroby [40].

Stopień zaawansowania potwierdzony patomorfologicznie na podstawie pooperacyjnego badania materiału uzyskanego w następstwie wykonania doszczętnej resekcji mięszu płuca i wycięcia grup węzłowych (pTNM) ma najbardziej wiarygodne znaczenie prognostyczne [13].

Ocena zaawansowania klinicznego (ang. *staging*) polega na określeniu przy użyciu skali numerycznej stopnia zaawansowania miejscowego, regionalnego i ogólnoustrojowego nowotworu. Ocena zależy od stopnia poszczególnych cech w klasyfikacji TNM i ma znaczenie w wyborze metody leczenia choroby, a szczególnie w kwalifikacji pacjenta do leczenia operacyjnego [13].

Tabela 7. Stopnie zaawansowania raka płuca [39] (za referencją [7]).

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

U chorych poddanych wycięciu miąższu płucnego ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie patomorfologicznego badania materiału uzyskanego w następstwie doszczętnej resekcji miąższu płuca i wycięcia grup węzłowych. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM) jest bardziej wiarygodny niż stopień określony klinicznie (cTNM) [7].

Tabela 8. Badania wykonywane w ramach oceny zaawansowania raka płuc [7].

Ocena guza pierwotnego	Ocena węzłów chłonnych	Ocena narządów odległych
<ul style="list-style-type: none"> • RTG • KT (rzadziej MR) • Bronchofiberoskopia • Biopsja przez ścianę klatki piersiowej (zmiany obwodowe) • Badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego • Torakoskopia 	<ul style="list-style-type: none"> • KT lub MR • Bronchofiberoskopia • Mediastinoskopia • Mediastinotomia przymostkowa • PET-KT • Badanie przedmiotowe i BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych • Torakoskopia • EUS • EBUS 	<ul style="list-style-type: none"> • USG lub KT jamy brzusznej • Biopsja pojedynczego ogniska w nadnerczu z podejrzeniem przerzutu • KT lub MR mózgu (DRP – zawsze, NDRP – przed planowanym leczeniem radykalnym i podejrzenie kliniczne) • Scyntygrafia kości (DRP – planowane leczenie skojarzone, NDRP – podejrzenie kliniczne) • Obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego (DRP – planowane leczenie skojarzone, NDRP – nigdy rutynowo) • PET-TK • BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych zmian

Uzupełnieniem diagnostyki przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalną radioterapią lub radio-chemioterapią powinna być ocena wydolności oddechowej na podstawie badania spirometrycznego (określenie nasilonej objętości wydechowej 1-sekundowej, pojemności życiowej, maksymalnej wentylacji oraz ocena zdolności dyfuzyjnej i gazometrii) i badania wysiłkowego (test 6-

minutowego chodu i test „drugiego piętra”) oraz stanu układu sercowo-naczyniowego (elektrokardiografia i echokardiografia oraz w uzasadnionych sytuacjach elektrokardiografia wysiłkowa i koronarografia) [7].

Ze względu na wysoką zachorowalność oraz niezadowalające wyniki leczenia skutkujące dużą śmiertelnością uzasadniona wydaje się potrzeba przeprowadzania badań przesiewowych w kierunku raka płuca. Badania przesiewowe w raku płuca polegają przede wszystkim na wykonywaniu testów u osób bez objawów klinicznych i klasyfikowaniu ich w zależności od prawdopodobieństwa wystąpienia choroby do poszczególnych grup ryzyka. W grupie osób z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka płuca wykonywane są dalsze badania w celu dokładniejszego i ostatecznego rozpoznania, natomiast chorzy, u których potwierdzono raka płuca poddawani są leczeniu [13].

Zasadniczym celem badań przesiewowych jest wykrycie nieprawidłowych stanów poprzedzających nowotwór lub choroby w fazie bezobjawowej, co pozwala na obniżenie śmiertelności w danej populacji poprzez wczesne rozpoznanie, a następnie wczesne leczenie choroby nowotworowej [13]. Wczesne rozpoznanie raka płuca jest bardzo ważnym czynnikiem rokowniczym [21]. Wczesne rozpoznanie raka płuca pozwala na wdrożenie odpowiedniej i najskuteczniejszej metody leczenia [21].

Dotychczasowe próby farmakologicznej profilaktyki raka płuca oraz zmniejszenia umieralności w wyniku stosowania badań przesiewowych z użyciem konwencjonalnej rentgenografii i badania cytologicznego płwociny były nieskuteczne. Wyniki przesiewowego badania *National Lung Cancer Screening Trial* (NLCST) wykazały zmniejszenie o ponad 20% umieralności związanej z rakiem płuca u osób z grupy wysokiego ryzyka zachorowania w następstwie zastosowania niskodawkowej komputerowej tomografii klatki piersiowej w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki badania mogą się stać podstawą do opracowania programów wtórnej profilaktyki raka płuca. Ewentualne programy przesiewowe muszą jednak być powiązane z profilaktyką pierwotną, obejmującą całkowitą eliminację narażenia na dym tytoniowy, która ma nadal zasadnicze znaczenie [7].

2.5. ROKOWANIE

Rokowanie w raku płuca jest zwykle niekorzystne [18]. W Europie informacje o czasie przeżycia dostarczyły badania EURO CARE. W badaniu EURO CARE-4 przeanalizowano dane pochodzące z 23 krajów europejskich z lat 2000-2002 i stwierdzono następujące średnie przeżycia: 1-roczone 36,9%, 5-letnie 12,0%, 10-letnie 8,7% [27]. W Stanach Zjednoczonych dane o pacjentach z rozpoznany nowotworem zbierane są w Narodowym Instytucie Raka (ang. National Cancer Institute; NCI) w

programie SEER (ang. Surveillance, Epidemiology and End Results). W oparciu o dane zgromadzone w latach 2003-2009 5-letnie przeżycie oszacowano na 16,6% [26].

Niekorzystnym zjawiskiem w raku płuca jest fakt, że od kilku dekad mimo postępu medycyny nie udaje się znacząco poprawić przeżycia długoterminowego [18]. Według danych SEER przeżycie 1-roczone wzrosło u obu płci z 34,8% w latach 1975-1979 do 39,7% w 2000 roku, a przeżycie 5-letnie z 11,6% w latach 1975-1979 do 13,8% w 2000 roku i 16,6% w latach 2003-2009 [26].

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania [7]. Na podstawie danych SEER szacuje się, że 5-letnie przeżycie wynosi: 53,5% u chorych z guzem pierwotnym, 26,1% u pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych, 3,9% u chorych z przerzutami do odległych narządów i 7,8% w przypadku raka o nieokreślonym stopniu zaawansowania [26]. Wiek i płeć chorych oraz typ histologiczny, szczególnie w przypadku NDRP, mają mniejsze znaczenie. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu istotne znaczenie rokownicze mają stan sprawności i ubytek masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. W zaawansowanym NDRP rokownicze znaczenie mają również niektóre cechy molekularne nowotworu (np. lepsze rokowanie w przypadku obecności aktywującej mutacji w genie EGFR - około 10% chorych rasy kaukaskiej) [7].

W Polsce rokowanie w raku płuca jest bardzo niekorzystne. Polska zalicza się do krajów, w których przeżycie 1-roczone oraz 5-letnie jest jednym z najkrótszych w porównaniu do innych krajów europejskich i Stanów Zjednoczonych [7]. Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory płuca w latach 2000-2002 1-roczy wskaźnik przeżyć wyniósł 36,2%, a w latach 2003-2005 - 36,5%. Natomiast, wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory płuca w latach 2000-2002 5-letni wskaźnik przeżyć wyniósł 11,9%, a w latach 2003-2005 - 13,1% [24].

2.6. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA W POLSCE

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. Nowotwory złośliwe płuca stanowią u mężczyzn 21,2% zachorowań, a u kobiet 8,6% zachorowań na nowotwory według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2010 roku [19], [24].

Tabela 9. Zachorowalność na raka płuca w Polsce w latach 1980-2010 według danych KRN [24] oraz w 2011 roku według danych Centrum Onkologii [25].

Rok	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
Ogółem			
1980	10 544	29,6	24,7
1985	13 773	37,0	30,6
1990	16 509	43,3	34,8
1995	19 949	51,7	39,4
2000	20 018	51,8	36,7
2005	20 102	52,7	33,9
2010	20 871	54,2	32,1
Mężczyźni			
1980	9 041	52,2	49,3
1985	11 747	64,7	61,0
1990	13 832	74,5	67,9
1995	16 211	86,3	74,8
2000	15 750	83,9	67,4
2005	15 289	82,8	60,2
2010	14 819	79,5	52,3
2011	14 522	77,9	50,0
Kobiety			
1980	1 503	8,2	6,0
1985	2 026	10,6	7,6
1990	2 677	13,7	9,5
1995	3 738	18,9	12,7
2000	4 268	21,5	13,7
2005	4 813	24,4	14,5
2010	6 052	30,5	16,9
2011	6 283	31,6	17,2

Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe płuca wynosiła w 2010 roku prawie 21 000, z czego prawie 15 000 u mężczyzn i ponad 6 000 u kobiet [24].

Według danych Centrum Onkologii z roku 2011 odnotowano 14 522 przypadków nowotworów złośliwych oskrzela i płuca w populacji mężczyzn (20,23% wszystkich nowotworów). Współczynnik surowy wyniósł 77,9, a współczynnik standaryzowany wyniósł 50,0. Natomiast, w populacji kobiet odnotowano 6 283 przypadków nowotworów złośliwych oskrzela i płuca (8,66% wszystkich nowotworów). Współczynnik surowy wyniósł 31,6, a współczynnik standaryzowany wyniósł 17,2 [25].

Większość zachorowań na nowotwory złośliwe płuca występuje po 50. roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci przypada na populację osób po 65. roku życia. Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta z wiekiem osiągając

szczyt u mężczyzn w ósmej dekadzie życia ($455/10^5$), a u kobiet na przełomie szóstej i siódmej dekady życia ($100/10^5$) [24].

W populacji ogólnej zachorowalność na nowotwory złośliwe płuca u mężczyzn zwiększała się do początku lat 90. XX wieku, po czym rozpoczął się spadek zachorowalności. Zachorowalność wśród kobiet w omawianym okresie czasu charakteryzowała się stałym trendem wzrostowym [24].

Trendy zachorowalności na nowotwory złośliwe płuca w poszczególnych grupach wiekowych powielają prawidłowości obserwowane w populacji ogólnej. Zarówno w grupie mężczyzn w średnim wieku, jak i u starszych, po okresie wzrostu, od początku lat 90. XX wieku, nastąpiło odwrócenie trendu i spadek zachorowalności. U kobiet w analizowanych grupach wiekowych (45-64 lat i powyżej 65 lat) utrzymuje się stały wzrost zachorowalności [24].

W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na nowotwory płuca była wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) u obu płci [24].

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory płuca w latach 2000-2002 i 2003-2005 oszacowano wskaźniki przeżyć 1- rocznych i 5-letnich [24], [37], które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wskaźniki przeżyć 1-rocznych i 5-letnich u chorych na raka płuca w Polsce [24], [37].

Lata	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
Wskaźniki przeżyć 1-rocznych			
2000-2002	36,2%	34,7%	41,6%
2003-2005	36,5%	34,9%	41,7%
Wskaźniki przeżyć 5-letnich			
2000-2002	11,9%	10,8%	15,7%
2003-2005	13,1%	11,9%	16,9%

Spośród nowotworów złośliwych rak płuca jest przyczyną największej liczby zgonów kobiet i mężczyzn. Nowotwory złośliwe płuca powodują u mężczyzn około 31% zgonów, a u kobiet 15% zgonów nowotworowych, wyprzedzając tym samym raka piersi, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2010 roku [19], [24].

Tabela 11. Umieralność na raka płuca w Polsce w latach 1965-2010 [24] oraz w 2011 roku według danych Centrum Onkologii [25].

Rok	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik
Ogółem			
1965	4 692	14,9	14,4
1970	6 642	20,4	18,1
1980	11 958	33,6	27,8
1990	17 344	45,5	36,3
2000	20 002	51,8	36,0
2010	22 374	58,1	33,2
Mężczyźni			
1965	3 880	25,4	27,7
1970	5 623	35,6	36,1
1980	10 146	58,5	55,1
1990	14 539	78,3	71,1
2000	15 984	85,1	68,0
2010	16 204	86,9	56,2
2011	15 961	85,6	54,1
Kobiety			
1965	812	5,0	4,4
1970	1 019	6,1	4,8
1980	1 812	9,9	7,2
1990	2 805	14,4	9,9
2000	4 018	20,2	12,5
2010	6 170	31,1	16,3
2011	6 255	31,5	16,2

Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca wynosiła w 2010 roku ponad 22 000, z czego ponad 16 000 u mężczyzn i ponad 6 100 u kobiet [24].

Według danych Centrum Onkologii z roku 2011 odnotowano 15 961 zgonów z powodu nowotworów złośliwych oskrzela i płuca w populacji mężczyzn (30,96% wszystkich zgonów z powodu nowotworów). Współczynnik surowy wyniósł 85,6, a współczynnik standaryzowany wyniósł 54,1. Natomiast, w populacji kobiet odnotowano 6 255 zgonów z powodu nowotworów złośliwych oskrzela i płuca (15,39% wszystkich zgonów z powodu nowotworów). Współczynnik surowy wyniósł 31,5, a współczynnik standaryzowany wyniósł 16,2 [25].

Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca występuje po 50. roku życia (zaledwie 5% zgonów odnotowano w młodszym wieku), przy czym ponad 50% zgonów odnotowano po 65. roku życia. Najwięcej zgonów u mężczyzn notuje się w siódmej dekadzie życia, u kobiet na przełomie szóstej i siódmej dekady życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem,

począwszy od piątej dekady życia i najwyższe wartości osiąga po 70. roku życia u mężczyzn i kobiet (odpowiednio około $600/10^5$ i $100/10^5$) [24].

W populacji mężczyzn wzrost umieralności utrzymywał się do początku lat 90. XX wieku, po czym nastąpił spadek współczynników umieralności. Wśród kobiet od ponad 4 dekad umieralność charakteryzuje się tendencją rosnącą [24].

U mężczyzn w średnim wieku umieralność z powodu nowotworów płuca rosła do początku lat 90. XX wieku, po czym nastąpił spadek umieralności. Wśród starszych mężczyzn rosnący trend umieralności utrzymywał się dłużej. W populacji kobiet w obu grupach wiekowych (45-64 lat i powyżej 65 lat) utrzymuje się wzrost umieralności, szczególnie widoczny u najstarszych kobiet (po 65. roku życia) [24].

Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością na raka płuca, obserwowana w przedstawionych danych, wynika z niepełnej rejestracji zachorowań [7].

Umieralność z powodu nowotworów płuca w Polsce jest u obu płci wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej [24].

Według danych epidemiologicznych KRN (2010 rok) rak płuca jest najczęściej rejestrowanym w Polsce nowotworem złośliwym u mężczyzn (21% zachorowań z powodu nowotworów złośliwych), na kolejnych miejscach uplasowały się: rak gruczołu krokowego (13%), rak jelita grubego (12%) i rak pęcherza moczowego (7%) [24].

W populacji kobiet zapadalność na raka płuca zajmuje trzecie miejsce (9% zachorowań z powodu nowotworów złośliwych), po raku piersi (22%) i raku jelita grubego (10%) [24].

W Polsce rak płuca jest również przyczyną największej liczby zgonów z powodu nowotworów złośliwych. W populacji mężczyzn rak płuca odpowiada za 31% zgonów, nowotwory jelita grubego stanowią 12% zgonów nowotworowych u mężczyzn, a rak gruczołu krokowego 8%. Wśród kobiet od czterech lat rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów (15%), stanowiąc co szóstą przyczynę zgonów nowotworowych. Rak piersi stanowi 13% zgonów, wyprzedzając raka jelita grubego (12%) [24].

W badaniu prowadzonym w latach 1995-1998 w Polsce przeanalizowano wyniki 20 561 pacjentów z rakiem płuca. Na jego podstawie stwierdzono, że drobnokomórkowy rak płuca występował u 20,8%

chorych, u pozostałych pacjentów (79,2%) rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca raka, typ płaskonabłonkowy występował u 52,1% chorych, gruczolakorak występował u 11,3% chorych, a inne typy raka płuca u 15,8% pacjentów. Ponadto, u większości pacjentów choroba była zaawansowana: stopień I 27,2% chorych, stopień II 14,7% chorych, stopień III 43,3% chorych i stopień IV 14,8% chorych. Dodatkowo, w badaniu stwierdzono różnice między płciami - kobiety istotnie statystycznie częściej chorowały na drobnokomórkowego raka płuca (26,6%) w porównaniu do mężczyzn (19,9%) oraz częściej diagnozowano u nich gruczolakoraka (21,6%) w porównaniu do mężczyzn (9,6%), natomiast rzadziej diagnozowano u nich raka płaskonabłonkowego (32,5%) w porównaniu do mężczyzn (55,2%). W zakresie zaawansowania choroby u kobiet istotnie statystycznie rzadziej diagnozowano raka płuca w stopniu II (12,2%) i III (40,5%) w porównaniu do mężczyzn (15,2% stopień II i 43,8% stopień III), ale częściej diagnozowano raka płuca w stopniu IV (20,3%) w porównaniu do mężczyzn (13,9%). W stopniu I raka płuca diagnozowano z równą częstością u obu płci (27,1%) [101]. Według badania kwestionariuszowego odsetek pacjentów w stadium IIIB/IV zaawansowania z niepłaskonabłonkowym NDRP określono na 48,0% (zakres: 40% - 60%) [100].

Tabela 12. Zachorowalność na raka płuca w zależności od typu histologicznego w Polsce w latach 2003-2007 roku [102].

Typ histologiczny raka płuca	Region/ miasto	Mężczyźni [ARS]	Kobiety [ARS]
Rak drobnokomórkowy	Kraków	6,5	2,9
	Kielce	5,8	1,8
	Rzeszów	8,4	1,7
	Dolny Śląsk	5,2	2,3
Rak płaskonabłonkowy	Kraków	16,8	3,1
	Kielce	19,1	2,0
	Rzeszów	18,6	1,6
	Dolny Śląsk	9,5	1,8
Gruczolakorak	Kraków	8,3	3,3
	Kielce	7,1	1,9
	Rzeszów	8,5	2,6
	Dolny Śląsk	4,0	2,0
Rak wielkokomórkowy	Kraków	4,0	1,5
	Kielce	5,6	1,1
	Rzeszów	2,1	0,4
	Dolny Śląsk	12,7	3,2
Inny/ niesklasyfikowany rak	Kraków	8,9	2,6
	Kielce	20,2	3,8
	Rzeszów	6,9	4,8
	Dolny Śląsk	15,9	1,4

ASR (ang. *Age-Standardised Rates*) – standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności na 100 000 osób.

Observed over many years, trends in the frequency of diseases and deaths from malignant tumors in Poland are primarily due to changes in the incidence and mortality of malignant tumors related to exposure to carcinogenic factors of tobacco smoke, a phenomenon especially noticeable in the female population. The increase in the risk of lung cancer in women results from the fact that in the age group of increased risk of cancer, cohorts of women born in 1940-1960, who were characterized by the highest level of exposure to smoking, are included [19].

Prognoses indicate that in the female population, the mortality rate and the number of deaths will increase in the coming years, regardless of the age group. Similar prognoses concern men aged 70 and over. On the other hand, an improvement is expected in the population of younger men (35-69 years), in which it is estimated that the mortality rate will begin to decrease [38].

2.6.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA PŁUCA NA ŚWIECIE

Data collected within the framework of the ECO (ang. *European Cancer Observatory*) project conducted by the International Agency for Research on Cancer (ang. *International Agency for Research on Cancer; IARC*) and the European Network of Cancer Registries (ang. *European Network of Cancer Registries; ENCR*) represent the frequency of occurrence of new diseases and the frequency of occurrence of deaths caused by tumors in 40 European countries in 2012 [28].

In 2012, in Europe, 3.4 million new diseases were recorded. Lung cancer ranked third (410,000 cases, 11.9% of all diseases), followed by breast cancer (464,000 cases, 13.5% of all diseases), colorectal cancer and stomach cancer (447,000 cases, 13.0% of all diseases) and pancreatic cancer (417,000 cases, 12.1% of all diseases) [28].

In 2012, in Europe, 1.75 million deaths from cancer were recorded. Lung cancer was the most common cause of death (353,000 deaths, 5th place), followed by colorectal cancer and stomach cancer (215,000 deaths, 12.2% of all deaths from cancer), breast cancer (131,000 deaths, 7.5% of all deaths from cancer) and stomach cancer (107,000 deaths, 6.1% of all deaths from cancer) [28].

Tabela 13. Zachorowalność na raka płuca i zgony spowodowane rakiem płuca w Europie w 2012 roku [28].

Analizowany parametr	Ogółem		Mężczyźni		Kobiety	
	N [tysiące]	ASR	N [tysiące]	ASR	N [tysiące]	ASR
Zachorowalność	409,9	41,9	290,7	68,3	119,2	21,6
Zgony	353,5	35,2	254,4	59,1	99,0	17,2

N – przypadki nowych zachorowań na raka płuca. ASR (ang. *Age-Standardised Rates*) – standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności na 100 000 osób.

W populacji mężczyzn zachorowalność na raka płuca oszacowano na 15,9% w 2012 roku i stanowiła ona największą zachorowalność po raku gruczołu krokowego (22,8%) w Europie. W dalszej kolejności najczęstsze zachorowania dotyczyły: raka jelita grubego i odbytu (13,2%), raka pęcherza moczowego (6,5%) oraz raka żołądka (4,6%). Natomiast, w populacji kobiet największa zachorowalność dotyczyła: raka piersi (28,8%), raka jelita grubego i odbytu (12,7%) i na trzeciej pozycji - raka płuca (7,4%), a w dalszej kolejności raka trzonu macicy (6,1%) i raka jajnika (4,1%) [28].

W populacji mężczyzn największa częstość zgonów spowodowanych rakiem dotyczyła raka płuca, oszacowano ją na 26,1%, a w dalszej kolejności: raka jelita grubego i odbytu (11,6%), raku gruczołu krokowego (9,5%), raka żołądka (6,5%) i raka trzustki (5,4%). Natomiast, w populacji kobiet zgony najczęściej powodował: rak piersi (16,8%), rak jelita grubego i odbytu (13,0%) oraz rak płuca (12,7%), rak trzustki (6,7%) i rak żołądka (5,6%) [28].

W 2012 roku w Unii Europejskiej (27 krajów) odnotowano 2,6 miliona nowych zachorowań na nowotwory i 1,26 milionów zgonów z powodu nowotworów [28].

Tabela 14. Zachorowalność na raka płuca i zgony spowodowane rakiem płuca w krajach Unii Europejskiej w 2012 roku [28].

Analizowany parametr	Ogółem		Mężczyźni		Kobiety	
	N [tysiące]	ASR	N [tysiące]	ASR	N [tysiące]	ASR
Zachorowalność	309,6	44,1	211,4	66,3	98,2	26,1
Zgony	264,8	36,5	183,4	56,4	81,4	20,6

N – przypadki nowych zachorowań na raka płuca. ASR (ang. *Age-Standardised Rates*) – standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności na 100 000 osób.

Zachorowalność na raka płuc oraz zgony spowodowane rakiem płuca w poszczególnych regionach Europy oraz w Polsce w 2012 roku przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 15. Zachorowalność na raka płuca w poszczególnych regionach Europy oraz w Polsce w 2012 roku [28].

Region i kraj	Zachorowalność na raka płuca			
	Mężczyźni [N]	Kobiety [N]	Mężczyźni [ASR]	Kobiety [ASR]
Europa	2 907,1	1 192,1	68,3	21,6
Unia Europejska	2 114,0	981,9	66,3	26,1
Środkowa i Wschodnia Europa	1 069,6	316,5	77,3	14,8
Polska	179,1	83,3	89,6	31,1
Północna Europa	333,6	266,3	52,3	34,9
Południowa Europa	698,7	217,5	69,0	18,3
Zachodnia Europa	805,2	391,7	64,2	28,1

N – przypadki nowych zachorowań na raka płuca (w setkach). ASR (ang. *Age-Standardised Rates*) – standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności na 100 000 osób.

Zachorowalność na raka płuca w populacji mężczyzn była najczęstsza: na Węgrzech, w Macedonii, Serbii i w Polsce, natomiast najrzadsza w: Finlandii i w Szwecji. W populacji kobiet, zachorowalność na raka płuca była najczęstsza w Danii i w Holandii, a najrzadsza na Ukrainie, Białorusi i w Rosji. W populacji ogólnej największą zachorowalność na raka płuca odnotowano na Węgrzech, a najmniejszą na Cyprze [28].

Tabela 16. Zgony spowodowane rakiem płuca w poszczególnych regionach Europy oraz w Polsce w 2012 roku [28].

Region i kraj	Zgony spowodowane rakiem płuca			
	Mężczyźni [N]	Kobiety [N]	Mężczyźni [ASR]	Kobiety [ASR]
Europa	2 544,4	990,2	59,1	17,2
Unia Europejska	1 833,7	514,1	56,4	20,6
Środkowa i Wschodnia Europa	956,9	263,0	69,3	12,0
Polska	165,3	68,4	82,9	25,3
Północna Europa	294,2	227,7	45,4	28,7
Południowa Europa	612,9	182,7	59,1	14,6
Zachodnia Europa	680,4	316,8	52,7	21,3

N – przypadki nowych zachorowań na raka płuca (w setkach). ASR (ang. *Age-Standardised Rates*) – standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności na 100 000 osób.

Częstość zgonów z powodu raka płuca jest podobna do częstości zachorowań na raka płuca ze względu na szybki postęp choroby. Zgon z powodu raka płuca jest główną przyczyną zgonów mężczyzn w wieku krajach europejskich, rak płuca jest również coraz częstszą przyczyną zgonów w wśród kobiet [28].

Dane zgromadzone przez WHO w ramach programu GLOBOCAN 2012 przedstawiają tabele poniżej w odniesieniu do częstości nowych przypadków zachorowań na nowotwory płuca, zgonów z powodu nowotworów płuca oraz oszacowań 5-letniego przeżycia [29].

Tabela 17. Zachorowalność na raka płuca w 2012 roku [29].

Rejon geograficzny	Ogółem [tysiące]	Mężczyźni [tysiące]	Kobiety [tysiące]
Europa	449	323	126
Unia Europejska (28 krajów)	313	214	99
Stany Zjednoczone	214	112	102
Świat	1 825	1 242	583

Powyższe wyniki wskazują, że rak płuca nadal jest najpowszechniej występującym nowotworem na świecie. W 2012 roku odnotowano ponad 1,8 miliona nowych przypadków zachorowań, co stanowiło około 12,9% wszystkich nowych przypadków zachorowań na nowotwory. Rak płuca jest również najpowszechniej występującym nowotworem na świecie w populacji mężczyzn. W 2012 roku odnotowano ponad 1,2 miliona nowych przypadków zachorowań, co stanowiło około 16,7% wszystkich nowych przypadków zachorowań na nowotwory. Najwięcej przypadków notowano w Europie Środkowej oraz Wschodniej - 53,5 przypadków na 100 000 osób i we wschodniej Azji - 50,4 przypadków na 100 000 osób. W populacji kobiet najwięcej przypadków notowano w Ameryce Północnej - 33,8 przypadków na 100 000 osób i w północnej Europie - 23,7 przypadków na 100 000 osób [29].

Tabela 18. Zgony z powodu raka płuca w 2012 roku [29].

Rejon geograficzny	Ogółem [tysiące]	Mężczyźni [tysiące]	Kobiety [tysiące]
Europa	388	283	105
Unia Europejska (28 krajów)	268	185	82
Stany Zjednoczone	168	92	76
Świat	1 590	1 099	491

Rak płuca nadal jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworu na świecie i odpowiada za 1,59 milionów zgonów (blisko 1 zgon na 5), co stanowiło około 19,4% wszystkich zgonów z powodu nowotworów w 2012 roku. Ryzyko zgonu (stosunek śmiertelności do częstości występowania raka płuca) oszacowano ogółem na 0,87 [29].

Tabela 19. Szacunkowa 5-letnia chorobowość w odniesieniu do raka płuca w 2012 roku [29].

Rejon geograficzny	Ogółem [tysiące]	Mężczyźni [tysiące]	Kobiety [tysiące]
Europa	476	343	133
Unia Europejska (28 krajów)	340	234	106
Stany Zjednoczone	269	140	128
Świat	1 893	1 267	626

Szacunkowa 5-letnia chorobowość w odniesieniu do raka płuca wyniosła blisko 1,9 miliona w 2012 roku [29].

W latach 2006-2010 w Stanach Zjednoczonych (dane zgromadzone w ramach programu SEER) odnotowano 61,4 nowych przypadków zachorowań na 100 000 osób na nowotwory złośliwe płuca i 49,5 przypadków zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca na 100 000 osób [26].

W 2013 roku w Stanach Zjednoczonych odnotowano 228 190 nowych przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe płuca, co stanowi 13,7% wszystkich zachorowań na nowotwory. Zatem, nowotwór złośliwy płuca jest trzecim z kolei najczęściej występującym nowotworem po raku gruczołu krokowego (238 590 przypadków) oraz raku piersi (232 340 przypadków). Ponadto, odnotowano 159 480 zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca, co stanowi 27,5% wszystkich zgonów z powodu nowotworu i jest najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych. Dla porównania rak gruczołu krokowego odpowiada za 29 720, a rak piersi za 36 620 zgonów [26].

Szacunki wskazują, że u 6,9% osób zostanie zdiagnozowany nowotwór złośliwy płuca. Aktualnie w Stanach Zjednoczonych żyje 399 431 osób z nowotworem złośliwym płuca (dane z lat 2006-2010) [26].

Na zachorowanie najbardziej narażone są osoby w wieku 65-74 lat (mediana 70 lat), stanowią oni 31,4% nowych przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe płuca. W dalszej kolejności najbardziej zagrożone zachorowaniem są następujące grupy wiekowe: 75-84 lat (28,1% nowych przypadków zachorowań) i 55-64 lat (21,3% nowych przypadków zachorowań) oraz w mniejszym stopniu grupy wiekowe: 45-54 lat (8,8% nowych przypadków zachorowań) i >84 lat (8,7% nowych przypadków zachorowań) (dane z lat 2006-2010) [26].

Zgony z powodu nowotworu złośliwego płuca najczęściej odnotowywane są u osób w wieku 65-74 lat i 75-84 lata (mediana 72 lata), stanowią 30,5% i 30,1% zgonów. W dalszej kolejności zgony najczęściej rejestrowano w grupach wiekowych: 55-64 lat (19,6%), >84 lat (10,8%) oraz 45-54 lat (7,8%) (dane z lat 2006-2010) [26].

Mężczyźni są bardziej zagrożeni zachorowaniem na nowotwory złośliwe płuca (74,3 przypadków na 100 000 osób) w porównaniu do kobiet (51,9 przypadków na 100 000 osób) niezależnie od rasy. Przekłada się to na ryzyko zgonu z powodu nowotworu złośliwego płuca (u mężczyzn 63,5 przypadków na 100 000 osób) w porównaniu do kobiet (39,2 przypadków na 100 000 osób) niezależnie od rasy (dane z lat 2006-2010) [26].

Pozytywnym znakiem jest fakt, że 5-letnie przeżycie chorych na nowotwory złośliwe płuca ulega niewielkiej poprawie z biegiem czasu. Na podstawie danych z lat 1975-2010 zgromadzonych w ramach

programu SEER poprawę oszacowano na 1,3% na rok w odniesieniu do częstości nowych zachorowań oraz na 1,7% w przypadku zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca w ciągu ostatnich 10 lat [26].

Tabela 20. Szacunkowe 5-letnie przeżycie u chorych na raka płuca w Stanach Zjednoczonych w latach 1975-2010 [26].

Rok	1975	1980	1985	1989	1993	1997	2001	2005
5-letnie przeżycie	11,4%	12,5%	13,1%	13,4%	14,2%	14,7%	14,9%	17,3%

Wyniki uzyskane w ramach programu SEER wskazują, że u 15% chorych raka płuca zdiagnozowano w stadium I, u 22% chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi, a u 57% z obecnością przerzutów, w przypadku 6% chorych brak danych odnośnie do stadium choroby. Oszacowanie 5-letniego przeżycia wykazało, że u pacjentów z I stopniem zaawansowania jest ono najwyższe i wynosi 53,5%, u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi wynosi 26,1%, a u chorych z przerzutami 3,9% [26].

Okolo 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczolowy (okolo 40% - najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy (okolo 30%), rak wielkomórkowy (okolo 10%) oraz rak drobnomórkowy (okolo 15-20%) [7], [13]. Zatem, niedrobnomórkowy rak płuca stanowi okolo 80-85% przypadków raka płuca. Potwierdzają to dane wskazujące, że niedrobnomórkowy rak płuca stanowi 80% ogółu złośliwych nowotworów płuca występujących w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej [20].

Dane epidemiologiczne zebrane w latach 1998-2002 na świecie wykazały, że drobnomórkowy rak płuca występuje u 9,0-22,4% kobiet oraz 14,2-17,3% mężczyzn, płaskonabłonkowy rak płuca występuje u 11,4-28,1% kobiet oraz 26,9-40,8% mężczyzn, gruczolakorak występuje u 23,5-68,5% kobiet oraz 26,0-40,8% mężczyzn, inny/ niesklasyfikowany rak płuca występuje u 4,9-28,0% kobiet oraz 7,3-27,9% mężczyzn [103]. Zaktualizowane dane z lat 2003-2007 potwierdzają te wyniki [102].

Niedrobnomórkowy rak płuca jest nowotworem o złym rokowaniu. W tej postaci morfologicznej podstawową metodą leczenia jest zabieg operacyjny, ale w momencie rozpoznania kwalifikuje się do niego jedynie 15-30% chorych. Ponadto, z tej grupy tylko u okolo 1/3 pacjentów uzyskuje się trwałe wyleczenie. Większość chorych już w momencie rozpoznania kwalifikuje się do terapii paliatywnej. U innych wskazaniem do tej formy postępowania jest nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym [20], [21].

W grupie operowanych pacjentów rak płaskonabłonkowy płuca stanowi okolo 48% operowanych przypadków [20]. Na przestrzeni ostatnich lat zaobserwowano spadek liczby pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym i rakiem drobnomórkowym, a wzrost zapadalności na raka gruczolowego

(gruczolakoraka), zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet [18]. Rak gruczolowy jest nowotworem o stale rosnącej częstości występowania i stanowi około 35% przypadków niedrobnokomórkowego raka płuc. U kobiet rak gruczolowy występuje częściej niż rak płaskonabłonkowy. Rak wielkomórkowy występuje najrzadziej i stanowi około 10% nowotworów raka płuca, a jego obraz kliniczny jest podobny do raka gruczolowego [16].

2.7. CEL I SPOSOBY LECZENIA RAKA PŁUCA

Ogólne zasady pierwotnego leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca przedstawiono na diagramie 2 (Aneks). Leczenie powinno być zaplanowane przed jego rozpoczęciem przez zespół wielospecjalistyczny (torakochirurg, radioterapeuta, onkolog kliniczny, pneumonolog, radiodiagnosta i patomorfolog) i prowadzone w ośrodkach z pełną dostępnością obowiązujących współcześnie metod diagnostyki, leczenia chirurgicznego oraz radioterapii i chemioterapii. Ośrodki takie powinny mieć odpowiednie doświadczenie i możliwości skojarzonego leczenia oraz postępowania w przypadkach często nieuniknionych powikłań [7].

Wybór odpowiedniej metody leczenia raka płuca zależy od:

- stopnia zaawansowania (klasyfikacja TNM),
- typu histopatologicznego,
- stanu fizycznego chorego - stopnia sprawności [13].

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach I-III A obejmuje [7], [8], [13]:

- leczenie chirurgiczne (w Polsce kwalifikuje się do niego około 10-20% pacjentów),
- radioterapię pooperacyjną (w przypadku obecności komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym oraz niewiarygodnego określenia cechy pN2),
- chemioterapię pooperacyjną (jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, z pełną rekonwalescencją po operacji oraz bez istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań medycznych do chemioterapii),
- leczenie przedoperacyjne (obejmuje chemioterapię lub radio-chemioterapię, stosowane u wybranych chorych).

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach III A i III B obejmuje [7], [8]:

- leczenie chirurgiczne (do rozważenia u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1),
- radioterapię (przeciwwskazaniami do radioterapii o radykalnym założeniu są: upośledzony stan sprawności (stopień 2. według skali Zubroda-WHO lub poniżej 70 w skali Karnofsky'ego), obecność płynu w jamie opłucnej, czynne zakażenie, ubytek masy ciała powyżej 10% w ciągu 3

miesiący przed rozpoczęciem leczenia oraz współwystępowanie innych chorób (nasiloną niewydolność układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, niedawno przebyty zawał serca lub udar mózgu, niewydolność nerek, w wymienionych sytuacjach należy rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii lub chemioterapii),

- chemioterapię,
- radio-chemioterapię (jednoczesne stosowanie chemioterapii i radioterapii daje lepsze wyniki od zastosowania samej radio- lub chemioterapii, jednak z uwagi na wysoką toksyczność równoczesnej chemio- i radioterapii, jej stosowanie jest możliwe wyłącznie w ośrodkach wysokospecjalistycznych, kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową)

U części chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej radio-chemioterapii (np. z powodu zbyt rozległego nowotworu), można rozważyć podanie 2-3 cykli chemioterapii przed radioterapią, przy ścisłym monitorowaniu odpowiedzi i rozpoczęciu radioterapii w ciągu 2-3 tygodni od zakończenia chemioterapii. W przypadku progresji należy zakończyć chemioterapię i niezwłocznie rozpocząć radioterapię [7].

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV

Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie chemioterapii, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynib), paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej. Istotne jest ustalenie histologicznego typu nowotworu oraz obecności mutacji w genie *EGFR* i ewentualnie fuzyjnego genu *EML4-ALK*. Przy wyborze postępowania należy też uwzględnić preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu można rozważyć (na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu) zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie pierwotnego i przerzutowego ogniska [7].

Chemioterapia i leki ukierunkowane molekularnie

Zastosowanie paliatywnej chemioterapii u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego jest możliwe przy spełnieniu następujących warunków:

- bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda-WHO lub przynajmniej 70 w skali Karnofsky'ego),
- prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia,
- brak poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia,

- wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i oddechowego,
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie, przy czym zalecane są kryteria klasyfikacji RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) w wersji 1.1. [7].

Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich wymienionych warunków, mogą w zależności od indywidualnej sytuacji otrzymać leczenie objawowe, a niektórzy paliatywną radioterapię. Paliatywna radioterapia, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej (zespół żyły głównej górnej, duszność obturacyjna, krwioplucie, dysfagia i ból). Napromienianie należy również rozważyć u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym [7].

Zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Wyniki meta-analiz badań z randomizacją wykazały większą skuteczność cisplatyny niż karboplatyny pod względem wpływu na czas całkowitego przeżycia (szczególnie w skojarzeniu z taksoidami i gemcytabiną). Zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetreksed są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną). Decyzja o wyborze schematu chemioterapii nie zależy od czynników demograficzno-klinicznych (wiek, płeć, umiejscowienie i liczba przerzutów, histologiczny typ nowotworu), z wyjątkiem chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego, u których skojarzenie cisplatyny z pemetreksedem jest nieco skuteczniejsze od skojarzenia z gemcytabiną. Schematy bez pochodnych platyny mogą być rozważane jedynie w sytuacji przeciwwskazań do ich stosowania. Jednolekowa chemioterapia jest uzasadniona w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny. Chorzy w wieku powyżej 70 lat w dobrym stanie sprawności (stopnie 0-1 wg skali Zubroda-WHO) mogą otrzymywać wielolekową chemioterapię [7].

Czas trwania paliatywnej chemioterapii zależy od skuteczności i tolerancji, co uzasadnia ocenę efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie powinno być ograniczone do 3-4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli) [7].

Leczenie podtrzymujące

Celem leczenia podtrzymującego jest opóźnienie wystąpienia progresji choroby oraz pogorszenia stanu klinicznego pacjentów [99].

W ramach terapii podtrzymującej stosuje się jedną z dwóch strategii:

- kontynuacja terapii jednym z leków stosowanych w I linii leczenia (ang. *continuous maintenance*),
- podanie nowego leku, niestosowanego w ramach leczenia I linii (ang. *switch maintenance*) [15], [41], [42].

Zastosowanie podtrzymującego lub konsolidującego leczenia po uzyskaniu obiektywnej korzyści pod wpływem wstępnej chemioterapii może nieznacznie wydłużyć czas przeżycia oraz opóźnić wystąpienie progresji choroby [7], [99]. W przypadku klasycznego leczenia przedłużonego, polegającego na dodaniu dodatkowych cykli leczenia I linii (do 6 cykli leczenia lub do wystąpienia progresji choroby), niewielka poprawa w zakresie przeżycia, z towarzyszącym pogorszeniem jakości życia i większym nasileniem działań niepożądanych, nie uzasadnia rutynowego wydłużania dwulekowej chemioterapii [99]. Pewną korzyść, zwłaszcza w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby, przynosi leczenie podtrzymujące z zastosowaniem leków cytotoksycznych o potwierdzonej aktywności w II linii leczenia lub leków ukierunkowanych molekularnie. Toksyczność leczenia jest na ogół akceptowalna, ale wpływ na jakość życia nie jest dobrze poznana [99]. Dotychczas nie zdefiniowano jednak kryteriów doboru chorych do wspomnianego postępowania i jest ono przedmiotem kontrowersji [7]. Leczenie podtrzymujące ogranicza się do chorych, u których nie doszło do progresji choroby po zakończeniu wstępnej chemioterapii i kontynuuje się do wystąpienia progresji choroby lub pojawienia się nieakceptowanej toksyczności [15].

Dotychczas powszechnie stosowaną opcją u pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których nie doszło do progresji choroby po zakończeniu wstępnej chemioterapii, jest strategia „obserwuj i czekaj”. Jednak, ze względu na szybki postęp choroby, prowadzący do pogorszenia stanu klinicznego lub zgonu, uniemożliwiający podjęcie kolejnego leczenia, duży odsetek chorych (sięgający nawet 50% według ref. [36]) nigdy nie otrzymuje chemioterapii drugiej linii [36], [98]. Dlatego korzyści płynące z leczenia podtrzymującego w zakresie opóźnienia progresji choroby i pogorszenia stanu klinicznego pacjentów stanowią podstawę do rozważenia możliwości podjęcia leczenia podtrzymującego, przynajmniej u części pacjentów [98].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami PTOK u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności (stopnie 0-1 według skali Zubroda-WHO), bez przetrwałych działań niepożądanych po wstępnej chemioterapii i z rozpoznaniem typu histologicznego innego niż rak płaskonabłonkowy można rozważyć zastosowanie **pemetreksedu**, natomiast u chorych z mutacją w genie *EGFR* i stabilizacją

nowotworu pod wpływem chemioterapii - erlotynibu. Decyzja o zastosowaniu podtrzymującego leczenia powinna być podejmowana w kontekście wpływu na jakość życia, z uwzględnieniem ryzyka niepożądanych działań i po omówieniu z chorym. Podtrzymujące leczenie należy zakończyć w chwili wystąpienia progresji choroby lub nasilonej toksyczności [7].

W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych dotyczących terapii podtrzymującej w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca oceniano skuteczność szeregu preparatów m.in. gemcytabiny, winorelbiny, taksanów (docetakselu lub paklitakselu), a także nowych preparatów stosowanych w terapii celowanej tj. bewacyzumabu, cetuksymabu, erlotynibu i gefitynibu [8], [32], [35].

Brak wiarygodnych czynników predykcyjnych i niewielka korzyść kliniczna w połączeniu z wymienionymi zastrzeżeniami nie pozwalają na zalecanie stosowania bewacyzumabu oraz cetuksymabu z chemioterapią w praktyce klinicznej [7].

II linia leczenia

U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub kryzotynib) [7], [30]. W badaniach z randomizacją nie wykazano wyższości wielolekowej chemioterapii nad monoterapią w ramach drugiej linii leczenia. Stosowanie paklitakselu i innych (poza docetakselem i pemetreksedem) leków cytotoksycznych w ramach drugiej linii leczenia nie ma naukowego uzasadnienia. Pemetreksed w ramach drugiej linii leczenia można zastosować u chorych na nowotwór o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie *EGFR*, a kryzotynib - z rearanżacją genu *ALK*. Czas trwania leczenia drugiej linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów [7].

Duży odsetek pacjentów nigdy nie otrzymuje chemioterapii drugiej linii w zaawansowanym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca, który uległ progresji po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu ze względu na pogorszenie stanu klinicznego dyskwalifikujące do kolejnego leczenia chemioterapeutycznego lub z powodu wystąpienia zgonu [36]. Leczenie drugiej linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej chemioterapii oraz gdy istnieje możliwość oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie [7]. Chemioterapia drugiej linii pozwala uzyskać obiektywną odpowiedź u niewielkiego odsetka chorych (około 10%), a mediana przeżycia chorych z odpowiedzią zwykle nie przekracza 6 miesięcy [13].

III linia leczenia

W ramach trzeciej linii leczenia chorych w dobrym stanie sprawności, którzy wcześniej nie otrzymywali inhibitora tyrozynowej kinazy EGFR, można rozważyć stosowanie erlotynibu lub gefitynibu [7].

Założeniem stosowania chemioterapii paliatywnej u właściwie dobranych pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w uogólnionym stadium zaawansowania jest uzyskanie zmniejszenia lub ustąpienia dolegliwości związanych z nowotworem, a co z tym związane - poprawy jakości życia chorych, a także uzyskania obiektywnej odpowiedzi nowotworu na zastosowane leczenie i wydłużenia czasu przeżycia. Subiektywne korzyści raportowane przez chorych takie jak m.in. zmniejszenie dolegliwości oraz poprawa jakości życia obserwuje się częściej niż obiektywne odpowiedzi i stanowią one wartościowy efekt leczenia, szczególnie w przypadku braku istotnych działań niepożądanych związanych z zastosowaną chemioterapią [13]. Korzystny efekt chemioterapii paliatywnej obserwuje się najczęściej w przypadku zmniejszenia takich dolegliwości jak: kaszel, krwiotłucie, ból (60-80% pacjentów), a także duszności (30% pacjentów). Niestety u większości chorych złagodzenie wymienionych dolegliwości jest krótkotrwałe i utrzymuje się średnio od 6 do 8 tygodni [13].

Radioterapia

Wartościową metodą paliatywnego leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej jest radioterapia stosowana w różnych schematach z objęciem guza pierwotnego i zajętych przerzutami węzłów chłonnych [7].

Wskazaniem do paliatywnej radioterapii są także objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym lub w kościach. W wybranych przypadkach objawów obturacji dróg oddechowych związanych z wewnątrzskrzelowym wzrostem nowotworu wartościowym paliatywnym postępowaniem może być śródskrzelowa brachyterapia, resekcja obliterującej masy przy użyciu lasera lub założenie wewnątrzskrzelowej protezy (ang. *stent*) [7].

Leczenie antyosteolityczne

Wyniki badania III fazy wykazały, że stosowanie kwasu zoledronowego lub denosumabu u chorych na zaawansowanego NDRP z przerzutami w kościach może opóźnić występowanie kostnych powikłań [7].

Leczenie chorych z pojedynczym przerzutem

W przypadku rozpoznania pierwotnego nowotworu oraz pojedynczego przerzutu postępowanie może mieć założenie doszczętne i konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej oceny, w tym określenie zasięgu choroby i sekwencji powstania zmian [7].

U chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu, u których zaawansowanie zmiany pierwotnej umożliwia doszczętne wycięcie, w pierwszej kolejności można rozważyć wykonanie adrenalectomii [7].

Podobne postępowanie można rozważyć u chorych z pojedynczym przerzutem w mózgu (wycięcie z późniejszym napromienianiem mózgu). Jeżeli nie można wyciąć przerzutu w mózgu lub zastosować radykalnego leczenia pierwotnego nowotworu w klatce piersiowej, w pierwszej kolejności wskazana jest radioterapia przerzutu, a następnie leczenie ogniska pierwotnego według poprzednio przedstawionych zasad [7].

Obecność pojedynczego ogniska raka w drugim płucu (tzw. rak synchroniczny) powinna być, w zależności od umiejscowienia i innych czynników, wskazaniem do rozważenia radykalnego postępowania - przede wszystkim resekcji [7].

Obserwacja po leczeniu

U chorych na raka płuca leczonych z radykalnym założeniem obserwacja ma na celu wczesne wykrycie nawrotu choroby, powikłań leczenia oraz niezależnego nowotworu pierwotnego. W ciągu pierwszych 24 miesięcy po radykalnym leczeniu zaleca się wykonywanie badań RTG i KT klatki piersiowej naprzemiennie co 3 miesiące, przez kolejne 3 lata obu badań naprzemiennie w odstępach 6-miesięcznych, a następnie badania KT co 12 miesięcy. Nie ma wskazań do aktywnego poszukiwania bezobjawowych przerzutów w innych narządach (jama brzuszna, mózg). Schemat badań kontrolnych u chorych leczonych paliatywnie powinien być indywidualizowany [7].

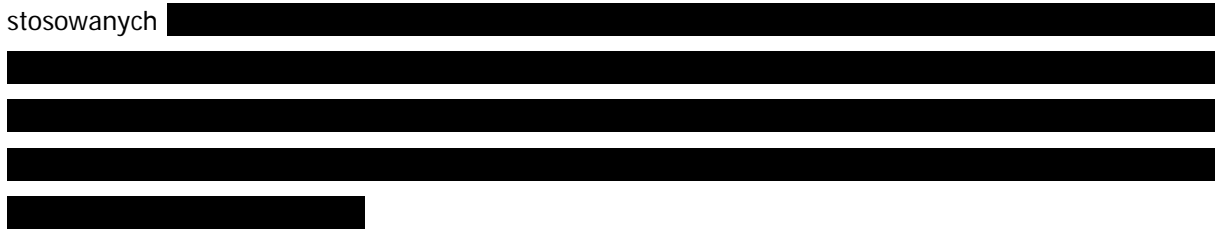
Szacuje się, że ponad połowę chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP stanowią osoby powyżej 65. roku życia, a średni wiek w chwili rozpoznania wynosi około 70 lat. Podczas kwalifikowania do leczenia, oprócz klasycznych czynników prognostycznych takich jak: sprawność fizyczna, stopień zaawansowania klinicznego, stopień utraty masy ciała, w grupie starszych chorych należy uwzględnić czynniki dodatkowe: choroby współwystępujące, stan funkcjonalny, stan mentalny, stan funkcji poznawczych, stan odżywienia, możliwość uzyskania pomocy socjalnej [31].

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Znajomość standardów postępowania klinicznego wspomaga proces leczenia farmakologicznego. Standardy oparte są o rzeczywiste obserwacje wielu ośrodków klinicznych i dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych schematów leczenia w określonych schorzeniach. Należy jednak podkreślić, że brak zaleceń dotyczących poszczególnych sposobów leczenia nie oznacza braku

efektywności danego sposobu, a wskazuje jedynie, że jego efektywność mogła nie zostać dotychczas oceniona (np. z powodu innowacyjności terapii). Standardy i rekomendacje są pomocne w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia i jego rodzaju, zmianie stosowanych leków, zakończeniu farmakoterapii, jak również pomagają w prowadzeniu leczenia w poszczególnych subpopulacjach pacjentów. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych



[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

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

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3. Interwencja wnioskowana

4. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu



3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie pemetreksedu w formie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (produkt leczniczy Alimta®) [6].

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [6], znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

[REDACTED]

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

[REDACTED]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- 4.1. Wybór potencjalnych komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu)
- 4.2. Podsumowanie wyboru komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu)
- 5. Wyniki zdrowotne (oceniane punkty końcowe)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

[Redacted text block]

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*; PFS),
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS),
 - odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. *Response Rate*; RR), w tym: całkowitych odpowiedzi na leczenie (ang. *Complete Response*; CR) i częściowych odpowiedzi na leczenie (ang. *Partial Response*; PR),
 - wskaźnik kontroli choroby (ang. *Disease Control Rate*; DCR), w tym: całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR), częściowych odpowiedzi na leczenie (PR) i stabilizacji choroby (ang. *Stable Disease*),
 - odsetek pacjentów z progresją choroby (ang. *Progressive Disease*; PD),
 - zgon z jakiegokolwiek przyczyny,
 - zgon z powodu raka płuca,
 - rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby,
 - jakość życia,
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych, w poszczególnych stopniach nasilenia),
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań niepożądanych,
 - konieczności redukcji dawki leku z powodu toksyczności leczenia.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W

6.1. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych



6.2. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji światowych agencji oceny technologii medycznych

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanej [REDACTED]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE

7.1.1. AKTUALNY STATUS REFUNDACYJNY WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

Obecnie produkt leczniczy Alimta® finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” [85] (w pierwszej oraz drugiej linii leczenia) oraz w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, w leczeniu międzybłoniaka [86], w grupie limitowej 1034.0, Pemetreksed [14].

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [87] produkt Alimta® jest wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowany w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego) lub w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii).

Wydatki płatnika publicznego na refundację produktu Alimta®, finansowanego w ramach programu lekowego oraz katalogu chemioterapii (w leczeniu I i II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuc oraz międzybłoniaka), określone na podstawie informacji Narodowego Funduszu Zdrowia [84], [88], wyniosły 33 400 911 PLN w 2011 r. oraz 17 356 283 PLN w 2012 roku.

7.1.2. PROPONOWANY SPOSÓB REFUNDACJI WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Za najodpowiedniejszą strategię refundacyjną dla finansowania produktu leczniczego Alimta® w jednym z jego wskazań rejestracyjnych, tj.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [87] programem lekowym określa się „program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku ([89] – dopisek autora) o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy”. Program zdrowotny według ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku [89] rozumiany jest jako „zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających w określonym terminie osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, finansowany ze środków publicznych”.

Obecnie produkt leczniczy Alimta[®] w rozważanym wskazaniu nie jest finansowany ze środków publicznych. Produkt Alimta[®] jest natomiast finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” [85] (w pierwszej oraz drugiej linii leczenia) oraz w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, w leczeniu międzybłoniaka [86] (grupa limitowa 1034.0, Pemetreksed [14]). Finansowanie w ramach programu lekowego zapewnia ścisłą kontrolę płatnika publicznego w zakresie wskazań, w jakich lek jest stosowany (i finansowany ze środków publicznych). Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę finanse płatnika publicznego.

Kolejną przesłanką przemawiającą za finansowaniem produktu leczniczego Alimta[®] w programie lekowym jest forma podania produktu. Produkt leczniczy Alimta[®] przeznaczony jest do podawania dożylnego (infuzja) [6]. Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego, produkt Alimta[®] można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [6]. Co więcej, produkt Alimta[®] powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [6]. Dodatkowo, w przypadku stosowania produktu Alimta[®], konieczna jest premedykacja w celu ograniczenia częstości

[REDACTED]



występowania i nasilenia odczynów skórnych oraz ograniczenia objawów toksyczności [6]. Tak określone warunki kwalifikacji oraz leczenia może jedynie zapewnić finansowanie w ramach programu lekowego.

Podsumowując, za finansowaniem produktu leczniczego Alimta® w ramach programu lekowego przemawiają następujące kwestie:

- dożylna forma podania produktu leczniczego Alimta®,
- konieczność podawania preparatu pod nadzorem wysokowykwalifikowanego i doświadczonego personelu medycznego,
- konieczność szczegółowej diagnostyki oraz premedykacji,
- zastosowanie produktu leczniczego Alimta® w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny jest największy (kontrola wydatków płatnika publicznego).

7.2. ASPEKTY KOSZTOWE

[REDACTED]

7.2.1. CENA PRODUKTU LECZNICZEGO ALIMTA® - FINANSOWANIE W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

7.2.2. ZUŻYCIE PRODUKTU ALIMTA®

[REDACTED]

[REDACTED]

7.2.3. KOSZT ŚWIADCZEŃ SZPITALNYCH TOWARZYSZĄCYCH PODANIU ANALIZOWANEJ SUBSTANCJI

[REDACTED]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted Bibliography Content]

Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted Bibliography Content]

Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowana w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny z pemetreksedem. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

10. ANEKS

10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

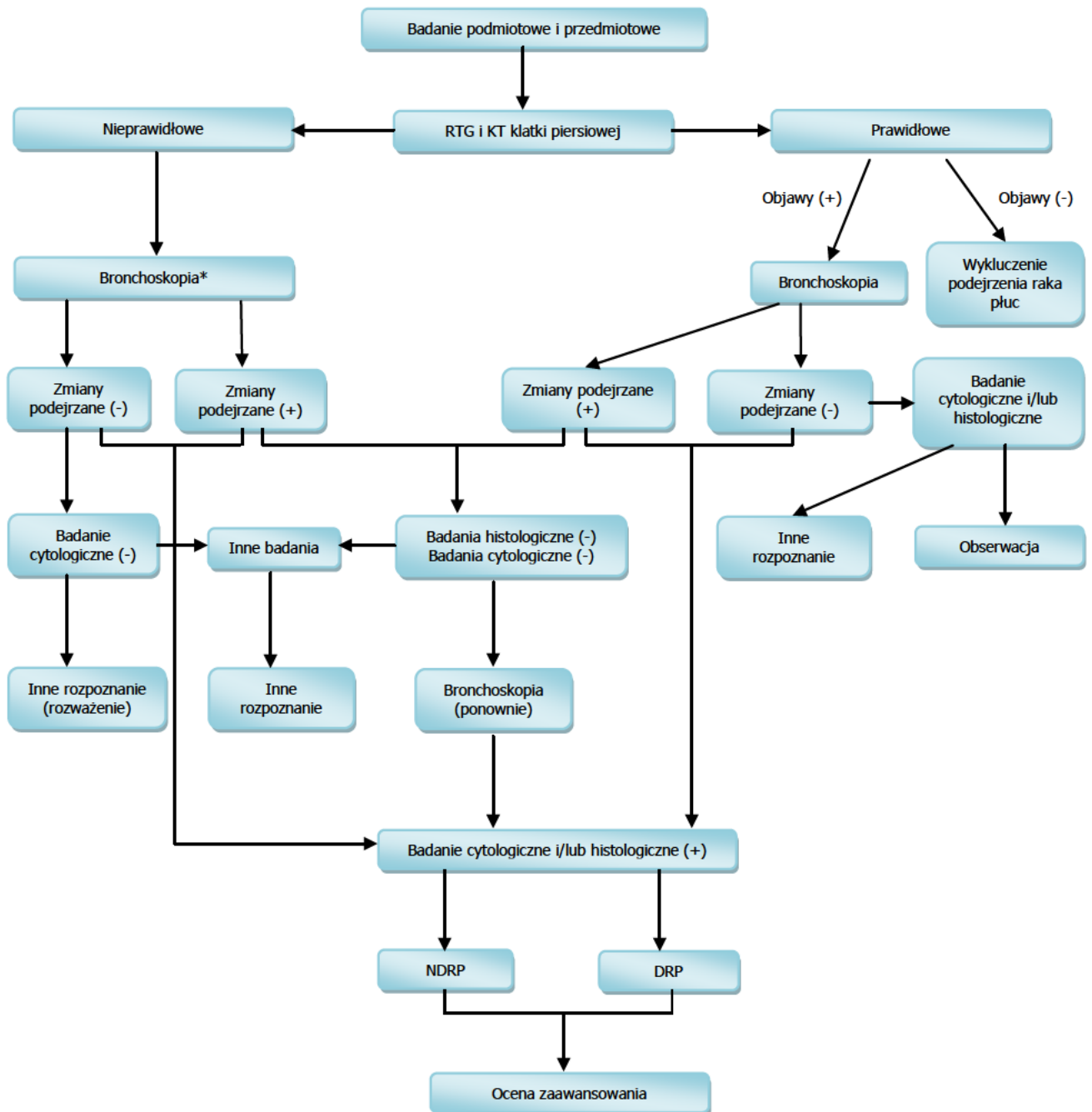
W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej (pemetreksed, Alimta®) [6] stosowanej w monoterapii jako leczenie podtrzymujące typu *continuous maintenance* u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu 4-6 cykli chemioterapii I linii z zastosowaniem cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem.

Tabela 27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alimta® (pemetreksed) [6].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)
	Pemetreksed (Alimta®) [6] Interwencja wnioskowana
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	L01BA04
Mechanizm działania	<p>Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne do podziału komórek.</p> <p>Wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej, reduktazy dihydrofolanowej i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego, czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie <i>de novo</i> nukleotydów tymidynowych i purynowych. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folypoliglutaminową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące syntazy tymidylowej i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego. Proces poliglutaminizacji zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.</p>
Wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • pemetreksed w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, • pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, • pemetreksed w monoterapii jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa,

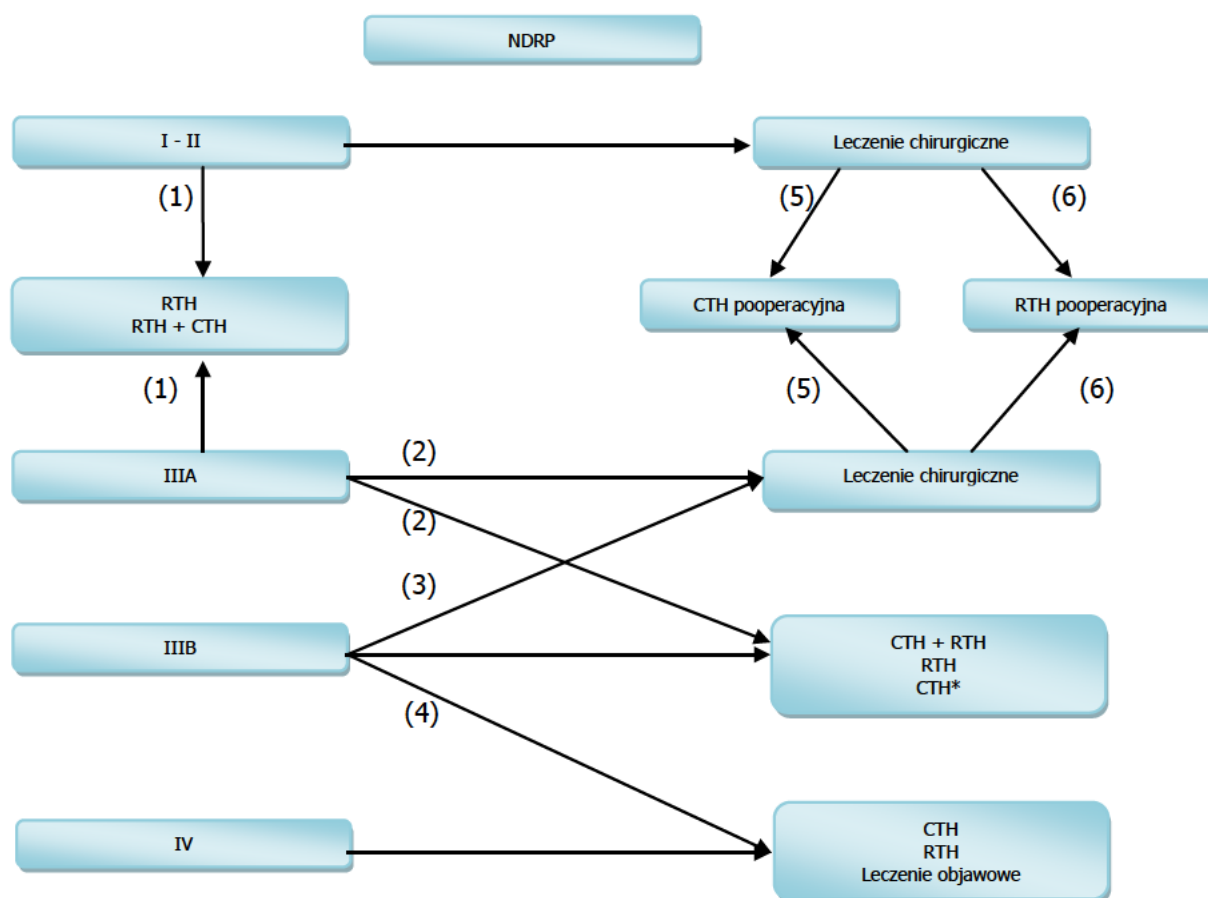
Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)
	Pemetreksed (Alimta®) [6] Interwencja wnioskowana
	<ul style="list-style-type: none"> pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej.
Populacja	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie pemetreksedu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca:</u></p> <p>W skojarzeniu z cisplatyną zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała; lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² powierzchni ciała, należy ją podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjenci powinni otrzymywać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny. W monoterapii u pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała; lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.</p>
Forma podania/ postać farmaceutyczna	<p>Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.</p> <p>Liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielono-żółtej.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Kobiety karmiące piersią.</p> <p>Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce.</p>
Działania niepożądane	Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Alimta® (pemetreksed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa (rozdział dotyczący dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa).
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Eli Lilly Netherland B.V.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/04/290/002
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	20 września 2004/ 20 września 2009

10.2. DIAGRAMY



* W przypadku zmian zlokalizowanych w obwodowych częściach płuc w pierwszym etapie biopsja przez ścianę klatki piersiowej.

Diagram 1. Zasady postępowania diagnostycznego w raku płuca [7].



* Tylko w odniesieniu do chorych w stopniu IIIB niekwalifikujących się do RTH lub RCTH.

RTH – radioterapia, CTH – chemioterapia, CTH + RTH – radio-chemioterapia.

(1) przeciwwskazania ogólne lub brak zgody na chirurgiczne leczenie, (2) pierwotna resekcja niemożliwa (możliwość zastosowania wstępnej chemioterapii), (3) wybrane przypadki T4N0 i T4N1, (4) T4N2M0, (5) II – IIIA, (6) niedoszczętność resekcji lub niewiarygodna ocena cechy pN2.

Diagram 2. Zasady pierwotnego postępowania terapeutycznego w raku płuca [7].

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.