

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

**Analiza problemu decyzyjnego**



Warszawa  
listopad 2015



**Autorzy raportu:**

[Redacted]

**Adres do korespondencji:**

[Redacted]

**Konflikt interesów:**

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

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

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

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[Redacted]

[Redacted]

---

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| Skróty i akronimy .....                          | 6         |
| Streszczenie .....                               | 8         |
| <b>1 Cel analizy .....</b>                       | <b>11</b> |
| <b>2 Populacja .....</b>                         | <b>12</b> |
| 2.1 Definicja .....                              | 12        |
| 2.2 Klasyfikacja.....                            | 12        |
| 2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka .....           | 14        |
| 2.4 Epidemiologia.....                           | 17        |
| 2.4.1 Liczebność populacji docelowej.....        | 30        |
| 2.5 Objawy.....                                  | 34        |
| 2.6 Przebieg naturalny .....                     | 37        |
| 2.7 Rokowanie .....                              | 37        |
| 2.8 Obciążenie chorobą.....                      | 42        |
| 2.9 Rozpoznanie i diagnostyka.....               | 50        |
| 2.10 Leczenie.....                               | 55        |
| 2.11 Wytyczne kliniczne .....                    | 57        |
| 2.11.1 Polskie wytyczne kliniczne .....          | 57        |
| 2.11.1.1 PTOK 2014 .....                         | 57        |
| 2.11.1.2 Zalecenia ekspertów 2014.....           | 59        |
| 2.11.2 Zagraniczne wytyczne kliniczne .....      | 61        |
| 2.11.2.1 NCCN 2015 .....                         | 61        |
| 2.11.2.2 NICE 2015.....                          | 65        |
| 2.11.2.3 NCI 2015.....                           | 67        |
| 2.11.2.4 ESMO 2013-2014.....                     | 69        |
| 2.11.2.5 ASCO 2011-2015.....                     | 72        |
| 2.11.2.6 CCO 2005-2015 .....                     | 74        |
| 2.11.2.7 CCO/ASCO 2007.....                      | 76        |
| 2.11.3 Podsumowanie wytycznych klinicznych ..... | 76        |
| 2.12 Rekomendacje refundacyjne.....              | 78        |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| <b>3</b>  | <b>Interwencja</b> .....   | <b>80</b>  |
| 3.1       | Dane produktu .....  | 81         |
| 3.2       | Mechanizm działania.....   | 82         |
| 3.3       | Zarejestrowane wskazania.....                                    | 82         |
| 3.4       | Dawkowanie i sposób podania .....                                | 82         |
| 3.5       | Przeciwwskazania .....   | 87         |
| 3.6       | Przedawkowanie.....  | 87         |
| 3.7       | Działania niepożądane.....                                       | 87         |
| <b>4</b>  | <b>Opis proponowanego programu lekowego</b> .....                | <b>98</b>  |
| <b>5</b>  | <b>Komparatory</b> .....   | <b>106</b> |
| 5.1       | Docetaksel.....  | 107        |
| 5.1.1     | Dane produktu .....  | 107        |
| 5.1.2     | Mechanizm działania.....   | 108        |
| 5.1.3     | Zarejestrowane wskazania.....                                    | 108        |
| 5.1.4     | Dawkowanie .....   | 108        |
| 5.1.5     | Przeciwwskazania .....   | 110        |
| 5.1.6     | Przedawkowanie.....  | 110        |
| 5.1.7     | Działania niepożądane.....                                       | 110        |
| <b>6</b>  | <b>Efekty zdrowotne</b> .....                                    | <b>114</b> |
| <b>7</b>  | <b>Dotychczasowa ocena AOTMiT</b> .....                          | <b>117</b> |
| <b>8</b>  | <b>Ocena wartości leku – algorytm PTOK/PTO 2015</b> .....        | <b>121</b> |
| <b>9</b>  | <b>Aktualny status finansowania ze środków publicznych</b> ..... | <b>124</b> |
| <b>10</b> | <b>Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....                 | <b>128</b> |
| <b>11</b> | <b>Podsumowanie</b> .....  | <b>131</b> |
|           | <b>Spis tabel</b> .....  | <b>132</b> |
|           | <b>Spis ilustracji</b> .....                                     | <b>134</b> |
|           | <b>Piśmiennictwo</b> .....                                       | <b>135</b> |

---

## Skróty i akronimy

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

|         |   |
|---------|---|
| PICO(S) | populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i> ) |
| PS      | stopień sprawności (ang. <i>performance status</i> )  |
| PTOK    | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej  |
| RCT     | randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )   |
| RSS     | instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )  |
| TKI     | inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine-kinase inhibitor</i> )   |
| WHO     | Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )   |

---

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia). Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym i najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce. Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 85% wszystkich raków płuca, z czego typ płaskonabłonkowy jest rozpoznawany u ok. 30-40% chorych. Rak płuca u ok. 60% chorych rozpoznawany jest w stadium zaawansowanym (IIIB lub IV) uniemożliwiającym zastosowanie leczenia radykalnego.

W niemal wszystkich wytycznych klinicznych przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia NDRP ogółem, tj. bez wskazania konkretnego typu histologicznego. Jedynie w wytycznych NCCN 2016 przedstawiono zalecenia dotyczące specyficznego leczenia płaskonabłonkowego NDRP. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2016 po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP rekomendowany jest niwolumab, pembrolizumab, docetaksel, gemcytabina i ramucyrumab + docetaksel.

Pozostałe rekomendowane w II linii leczenia leki mogą być stosowane u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP: pemetreksed, nintedanib + docetaksel, EGFR-TKI (erlotynib, gefitynib i afatynib), inhibitory EML4-ALK (kryzotynib i cerytynib).

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

Aktualnie w Polsce nie ma dostępu do żadnej nowoczesnej opcji terapeutycznej w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP, podczas gdy leczenie raków gruczołowych, wielkokomórkowych i bez ustalonego podtypu jest refundowane od dawna w ramach programów lekowych za pomocą erlotynibu, gefitynibu i pemetreksedu (od 1 lipca 2012 r.) oraz afatynibu (od 1 listopada 2014 r.), a wcześniej leki te (z wyjątkiem afatynibu) dostępne były w ramach chemioterapii niestandardowej.

Należy zauważyć, że w II linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP obecnie w Polsce dostępny jest jedynie docetaksel – lek cytostatyczny dostępny na rynku od lat 90-tych ubiegłego wieku w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym m.in. raka piersi, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi oraz NDRP.

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



kontroli, charakteryzuje się odmienną od chemioterapii toksycznością i zdolnością do wywoływania w niektórych przypadkach długotrwałej kontroli choroby.”<sup>1</sup>

Niwolumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4, hamującym białko PD-1 poprzez ligand PD-L1, pełniącym kluczową rolę w układzie immunologicznym. Lek został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską oraz FDA odpowiednio 20 lipca oraz 4 marca 2015 roku.

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

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

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

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

---

## **Słowa kluczowe**

niwolumab, płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca, analiza problemu decyzyjnego

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia). Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

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

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

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

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

---

## 2 Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Kryteria włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego przedstawiono w rozdz. 4.

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) [ChPL].<sup>3</sup>

### 2.1 Definicja

Rak płuca (ang. *lung cancer*) to nowotwór złośliwy tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) lub pęcherzyków płucnych.<sup>4</sup>

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP, ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) to jeden z dwóch podstawowych typów raka płuca (drugi typ to drobnokomórkowy rak płuca, DRP), stanowiący 85% wszystkich raków płuca, spośród których wyróżnia się głównie raka płaskonabłonkowego, gruczołowego i wielkokomórkowego w zależności od obrazu mikroskopowego. Raki niedrobnokomórkowe należą do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości, leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia lub radioterapia.<sup>5,6</sup>

W przypadku płaskonabłonkowego NDRP obraz mikroskopowy cechuje występowanie komórek nowotworowych w drobnych grupach lub w rozproszeniu o dobrze zachowanej, wyraźnie odgraniczonej, kwasochłonnej cytoplazmie. Jądra komórkowe są często pyknotyczne, hiperchromatyczne, o nieregularnych obrysach. W rozmazach z aspiratów stwierdza się ponadto komórki o pęcherzykowych jądrach, czasem z wyraźnymi jąderkami. Pierwotne raki płaskonabłonkowe płuca są zwykle nisko lub średnio dojrzałe. Stwierdzenie w rozmazach znacznej liczby komórek z wyraźnymi cechami rogowacenia szczególnie, gdy ognisko zlokalizowane jest obwodowo, powinno budzić podejrzenie przerzutu.<sup>7</sup>

### 2.2 Klasyfikacja

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

- raki niedrobnokomórkowe (80-90%):
  - **płaskonabłonkowy** (25-40%),
  - gruczołowy (40%),
  - wielkokomórkowy (10-15%);
- rak drobnokomórkowy (10-20%).<sup>5,6,8,9</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację histologiczną raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO, 2004*) z modyfikacją *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* dla raka gruczołowego z 2011 r.<sup>10,11</sup>

**Tab. 1. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego (2011).**<sup>10,11</sup>

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

| Typy   | Odmiany |
|--|---------|
| Raki z gruczołów typu śliniankowego<br>- śluzowo-naskórkowy<br>- gruczołowo-torbielowaty<br>- inne |         |
| Raki niesklasyfikowane   |         |

W poniższej tabeli przedstawiono identyfikację chorych z nowotworem płuca zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10.<sup>12</sup>

**Tab. 2. Identyfikacja chorych zgodnie z klasyfikacją ICD-10.<sup>12</sup>**

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

## 2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Rak płuca prawdopodobnie rozwija się z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach może się ona różnicować w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Pod wpływem substancji rakotwórczych komórki te ulegają rozrostowi, metapłazji lub przemianie nowotworowej. Rozwój i progresja raka płuca są związane z licznymi zaburzeniami molekularnymi, zwłaszcza z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych. Szczególnie często dochodzi do zwiększenia aktywności protoonkogenów (K-ras i MYC) i zmniejszenia aktywności genów supresorowych (P53, RB i CDKN2). Typowa dla raka płuca jest też utrata heterozygotyczności (ang. *loss of heterozygosity*, LOS) chromosomów 3p, 5p, 8p, 9q, 11q i 17q.<sup>5</sup>

## Czynniki ryzyka:<sup>5,6,13</sup>

### 1. Czynne i bierne palenie tytoniu

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym, zawierającym ponad 7000 składników chemicznych, spośród których 70 jest znanych, jako powodujące raka u ludzi i zwierząt. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań u mężczyzn i 80% zachorowań u kobiet. Osoby palące są 15-30 razy bardziej narażone na rozwój raka płuca i zgon z powodu raka płuca w porównaniu do osób niepalących. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także palenia biernego, czyli narażenia wskutek przebywania przez długi czas w zadymionych pomieszczeniach. Bierne palenie jest przyczyną ok. 1/3 zachorowań na raka płuca u osób niepalących mieszkających z palaczami tytoniu i ok. 1/4 zachorowań wśród pozostałych osób niepalących. Istnieje ścisła zależność pomiędzy stopniem i czasem trwania narażenia na dym tytoniowy oraz ryzykiem zachorowania na raka płuca. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, trwające do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednak nigdy nie wraca do poziomu osób, które nigdy nie paliły.<sup>5,13,14,15</sup>

Na podstawie danych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych wynika, że palący mężczyźni są 23 razy bardziej narażeni na rozwój raka płuca, natomiast palące kobiety – 13 razy bardziej w porównaniu do osób niepalących. W latach 2005-2010 130 659 Amerykanów (74 300 mężczyzn i 56 359 kobiet) zmarło z powodu raka płuca spowodowanego czynnym paleniem tytoniu, natomiast palenie bierne jest przyczyną 7 330 zgonów rocznie. U osób niepalących narażonych na dym tytoniowy w domu lub pracy występuje o 20-30% większe ryzyko rozwoju raka płuca w porównaniu do osób nienarażonych na dym tytoniowy.<sup>16</sup>

Ryzyko rozwoju nowotworu płuca u mężczyzny palącego 30 papierosów dziennie przez 10 lat wzrasta 10-krotnie, a wypalającego 40 papierosów już 60-krotnie w stosunku do osoby niepalącej.<sup>8</sup>

### 2. Narażenie na radon

Narażenie na radon jest drugą po paleniu tytoniu główną przyczyną raka płuca (8-15%), powodującą rocznie 21 000 zgonów (od 8 000 do 45 000) w Stanach Zjednoczonych. Ryzyko zachorowania wzrasta u osób palących narażonych na radon, który jest bezbarwnym, bezzapachowym i bezsmakowym gazem występującym naturalnie w glebie i skałach oraz produktem rozkładu uranu.<sup>14,15,16</sup>

### 3. Narażenie na azbest

Rak płuca rozwija się u 20-25% pracowników silnie narażonych na azbest, który jest obecny głównie w różnego rodzaju izolacjach i klockach hamulcowych. U osób niepalących narażenie na azbest powoduje 5-krotny wzrost ryzyka wystąpienia raka płuca w porównaniu do osób niepalących nienarażonych na azbest, podczas gdy

---

narażenie na azbest w połączeniu z paleniem tytoniu powoduje ponad 40-krotny wzrost ryzyka wystąpienia raka płuca.<sup>13,16</sup>

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

Zanieczyszczenie powietrza jest przyczyną 1-2% przypadków raka płuca. Zanieczyszczenie powietrza w pomieszczeniach na skutek spalania paliw stałych do ogrzewania i gotowania (np. węgla) w krajach o niskich i średnich dochodach jest przyczyną raka płuca u 2% chorych.<sup>15,16</sup>

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

Predyspozycje genetyczne odgrywają szczególną rolę u osób młodych oraz niepalących, u których rozpoznawany jest rak płuca.<sup>13,14,15</sup>

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

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

20. Płeć

Ryzyko wystąpienia raka płuca u mężczyzn wynosi 1:13, natomiast u kobiet – 1:16 (uwzględniono zarówno osoby palące, jak i niepalące).

21. Rasa

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



### Czynniki ryzyka o niepewnym lub nieudowodnionym wpływie:

- palenie marihuany,
- talk.<sup>6</sup>

Część z wymienionych czynników może nasilać rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym.<sup>5</sup>

Narażenie zawodowe na czynniki rakotwórcze (azbest, uran, koks) jest przyczyną 10% raków płuca.<sup>16</sup>

## 2.4 Epidemiologia

Rak płuca występował rzadko na początku XX wieku, jednak zwiększona ekspozycja na szkodliwe czynniki (zwłaszcza palenie tytoniu) oraz wydłużenie życia doprowadziły do określania raka płuca jako pandemii XX i XXI wieku.<sup>13</sup> Obecnie **rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie.**<sup>5,17</sup>

Zgodnie z WHO w 2012 r. (podobnie jak w 2000 r.) **rak płuca stanowił 5. przyczynę zgonów na świecie (1,6 mln)** po chorobie niedokrwiennej serca (7,4 mln), udarze mózgu (6,7 mln), zakażeniach dolnych dróg oddechowych (3,1 mln) oraz przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (3,1 mln).<sup>18</sup>

Rak płuca stanowi 90% wszystkich nowotworów płuca. W 2012 r. na świecie raportowano 1,8 mln nowych zachorowań na raka płuca (ok. 13% wszystkich zachorowań na raka) i 1,6 mln zgonów z powodu raka płuca (ok. 19% wszystkich zgonów z powodu raka: 1,1 mln u mężczyzn i 491 200 u kobiet).<sup>15,16,17</sup>

Największe współczynniki zachorowalności na raka płuca u mężczyzn odnotowano w Ameryce Północnej, Europie, Azji Wschodniej i Urugwaju, natomiast najniższe – w Afryce Subsaharyjskiej. Największe współczynniki zachorowalności na raka płuca u kobiet obserwowano w Ameryce Północnej, Europie, Australii, Nowej Zelandii, Korei Północnej i Chinach, przy czym w Chinach współczynniki te były wyższe niż w niektórych krajach europejskich pomimo mniejszej ekspozycji na dym tytoniowy, co może wynikać z zanieczyszczeń powietrza pochodzących z pieców węglowych i oparów z gotowania w pomieszczeniach bez wentylacji.<sup>15</sup>

W krajach, gdzie epidemia palenia tytoniu rozpoczęła się i osiągnęła szczyt wcześniej (np. Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Dania) obserwowany jest spadek zachorowań u mężczyzn i stabilizacja zachorowań u kobiet, natomiast w krajach gdzie szczyt epidemii palenia tytoniu nastąpił później (np. Hiszpania, Węgry) obserwowany jest spadek zachorowań u mężczyzn i wzrost zachorowań u kobiet. Z kolei w krajach, gdzie palenie tytoniu dopiero niedawno osiągnęło swój szczyt lub staje się powszechne (np. Chiny, Indonezja, kilka krajów Afryki) spodziewany jest wzrost poziomu zachorowań u mężczyzn i kobiet przez kilka kolejnych dekad.<sup>15</sup>

---

Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2012 r. raportowano 1,8 mln nowych przypadków raka płuca (12,9% wszystkich nowotworów), spośród których 58% wystąpiło na obszarach mniej rozwiniętych. Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn (1,2 mln, 16,7% nowotworów) z najwyższym standaryzowanym na wiek współczynnikiem zachorowalności w Europie Środkowo-Wschodniej (53,5/100 000 osób). Szczególnie niskie współczynniki zachorowalności obserwowane są w Środkowej i Zachodniej Afryce (odpowiednio 2,0 i 1,7 na 100 000 osób). W przypadku kobiet współczynniki zapadalności na raka płuca są niższe oraz rozpowszechnienie w zależności od regionu inne w porównaniu do danych dla mężczyzn, głównie odzwierciedlające historyczną ekspozycję na dym tytoniowy. W związku z tym, najwyższe wartości współczynników zachorowalności dla kobiet odnotowano w Ameryce Północnej (33,8) i Europie Północnej (23,7) oraz Wschodniej Azji (19,2), natomiast najniższe – w Zachodniej i Środkowej Afryce (odpowiednio 1,1 i 0,8).<sup>17</sup>

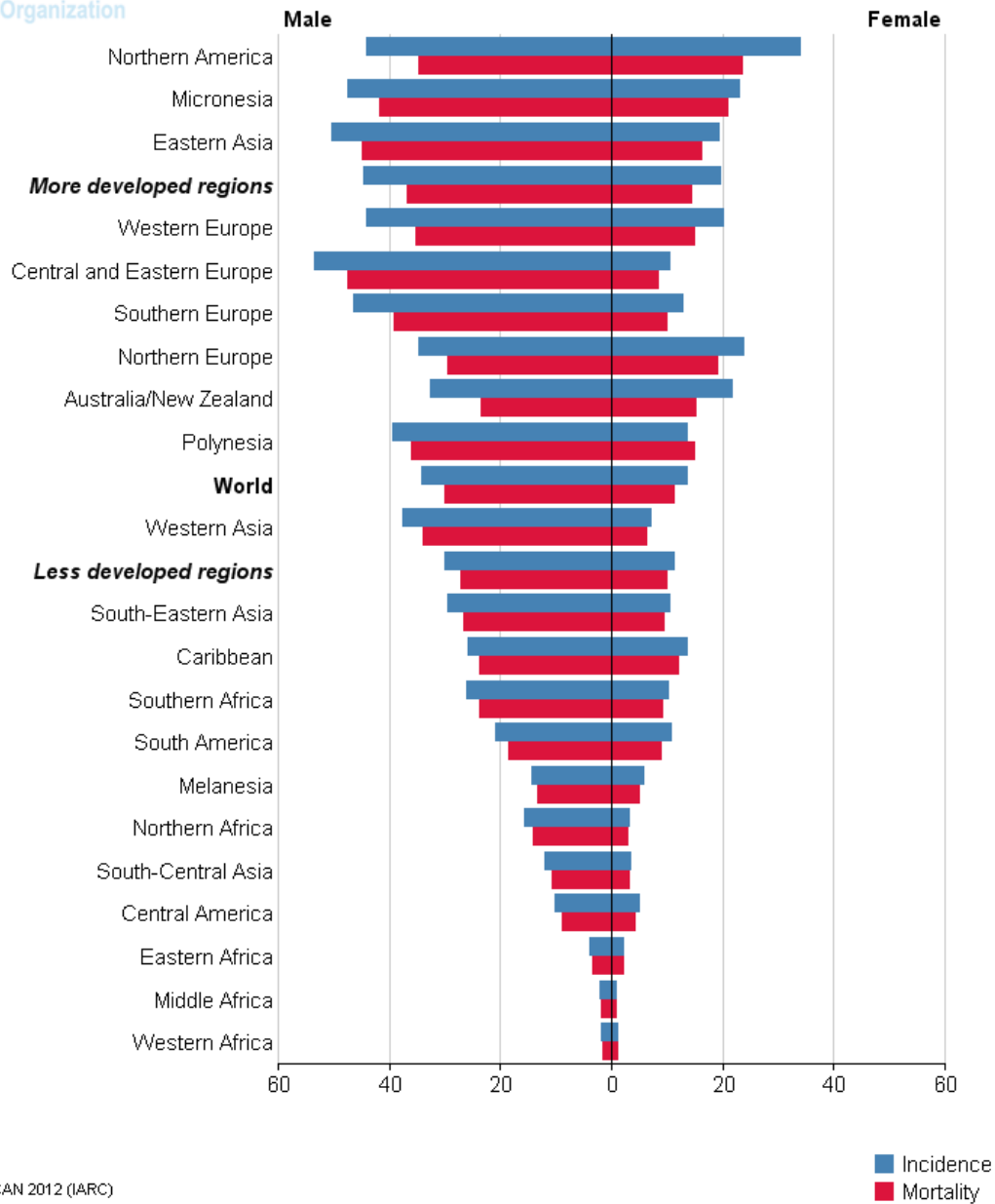
Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka na świecie (1,59 mln zgonów, 19,4% nowotworów). Ze względu na wysoką śmiertelność (ogólny stosunek umieralności do zachorowalności wynosi 0,87 i względny brak zmienności przeżycia w różnych regionach świata, obszary geograficzne z największą i najmniejszą umieralnością są zbliżone do regionów z największą i najmniejszą zachorowalnością.<sup>17</sup>

Ryc. 1. Współczynniki zachorowalności i umieralności z powodu raka płuca na świecie zgodnie z danymi GLOBOCAN 2012.<sup>17</sup>

International Agency for Research on Cancer

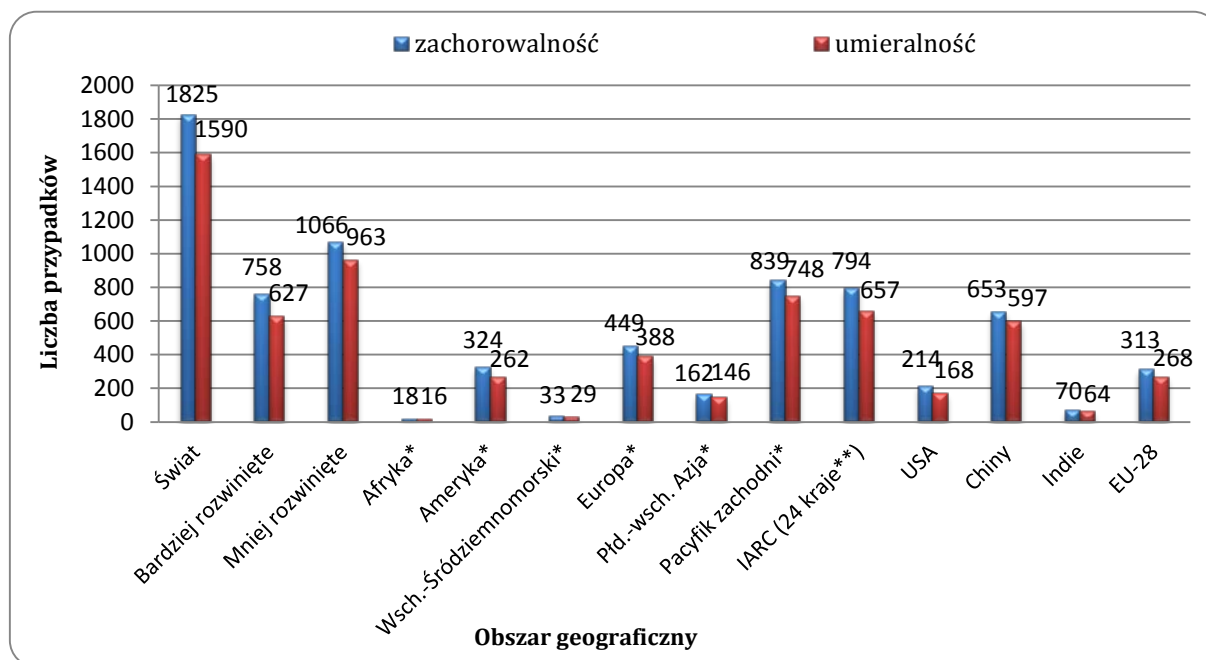


World Health Organization



GLOBOCAN 2012 (IARC)

**Ryc. 2. Zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca w zależności od obszaru geograficznego zgodnie z danymi GLOBOCAN 2012.<sup>17</sup>**



\* Regiony WHO.

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

Zgodnie z danymi WHO z 2004 r. rak tchawicy, oskrzela i płuca stanowił 8. przyczynę zgonów na świecie (1,3 mln zgonów, 2,3% wszystkich zgonów), w tym 5. przyczynę zgonów w krajach o średnim dochodzie (w tym Polsce) – 0,7 mln zgonów, 2,9% wszystkich zgonów. Rak tchawicy, oskrzela i płuca był 1. przyczyną zgonów z powodu raka u mężczyzn we wszystkich regionach z wyjątkiem Afryki (5. przyczyna) i Ameryki (2. przyczyna) oraz 2. przyczyną na świecie i 5. przyczyną w Europie u kobiet.<sup>19</sup>

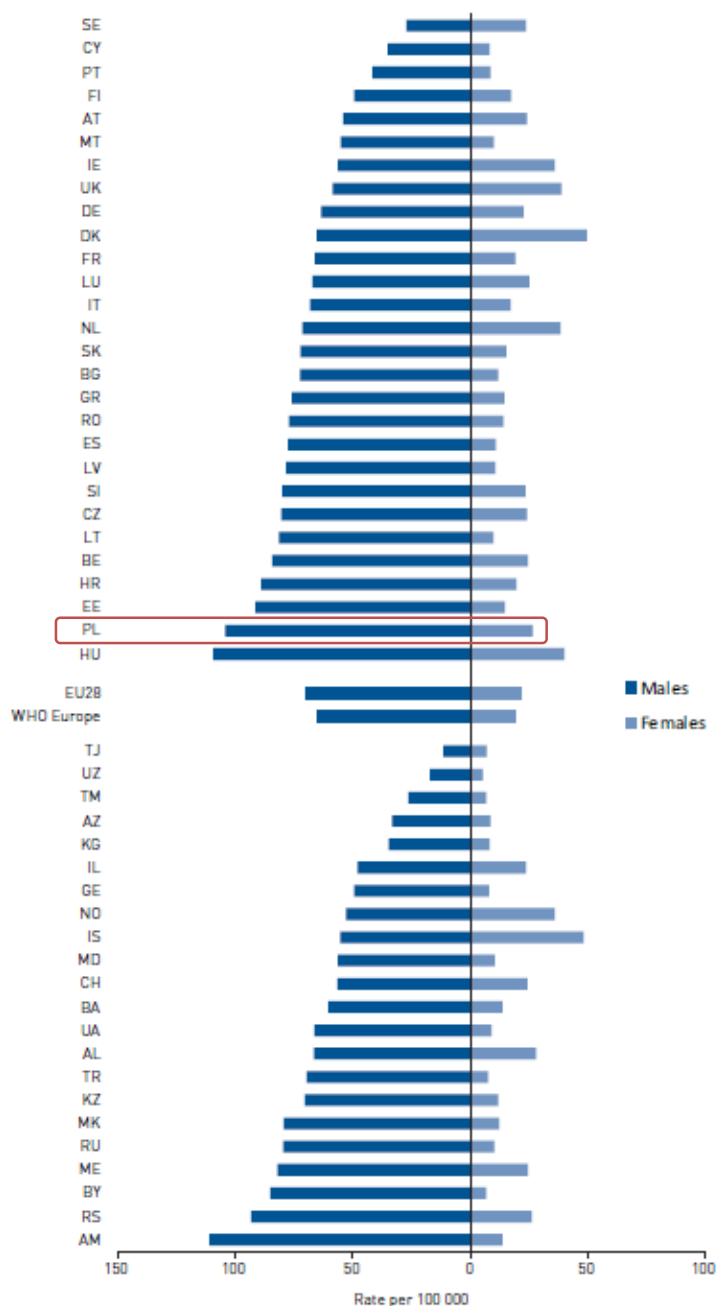
Zgodnie z Białą Księgą wydaną przez Europejskie Towarzystwo Oddechowe (*European Respiratory Society, ERS*) w 2008 r. na świecie raportowano 1,6 mln nowych przypadków raka płuca (12,7% wszystkich nowych przypadków raka), w tym 1,1 mln u mężczyzn i 0,5 mln u kobiet. Wyższe współczynniki zachorowań odnotowano w Europie Środkowo-Wschodniej i Południowej, Ameryce Północnej i Azji Wschodniej. W niektórych krajach zachodnich, gdzie epidemia palenia tytoniu osiągnęła swój szczyt w połowie XX wieku (np. Wielka Brytania, Finlandia, USA), obserwowany jest powolny spadek zachorowań u mężczyzn i stabilizacja u kobiet.<sup>13</sup>

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

**Najwyższe współczynniki zachorowalności w Unii Europejskiej obserwowane są u mężczyzn z Węgier (109,5/100 000 mężczyzn), Polski (104,5/100 000 mężczyzn) i Estonii (91,5/100 000 mężczyzn) oraz u kobiet z Danii (49,5/100 000 kobiet), Węgier (39,8/100 000 kobiet) i Wielkiej Brytanii (38,7/100 000 kobiet). Najwyższe współczynniki zachorowalności u mieszkańców Europy spoza Unii Europejskiej raportowane są w Armenii u mężczyzn (111,1/100 000 mężczyzn) i w Islandii u kobiet (48,0/100 000 kobiet).<sup>13</sup>**

Pomimo, że częstość występowania raka płuca u kobiet jest niższa w porównaniu do mężczyzn, rak płuca jest czwartym pod względem częstości występowania (513 000 przypadków w 2008 r., 8,5% wszystkich przypadków raka) i drugą przyczyną zgonów u kobiet (427 000 zgonów w 2008 r., 12,8% wszystkich zgonów z powodu raka) na świecie. Oszacowano, że w Wielkiej Brytanii ryzyko rozwoju raka płuca wynosi 1/14 u mężczyzn i 1/19 u kobiet. Rozpowszechnienie raka płuca różni się również wewnątrz kraju w zależności od regionu odzwierciedlając rozpowszechnienie palenia tytoniu, np. w Wielkiej Brytanii jest wyższe w Szkocji i północnej Anglii. W Europie w 2008 r. raportowano 388 753 przypadków raka płuca, w tym 6% u osób poniżej 50 rż., 20% u osób w wieku 50-59 lat, 29% u osób w wieku 60-69 lat i 44% u osób w wieku powyżej 70 rż.<sup>13</sup>

Ryc. 3. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek w zależności od płci (Biała Księga, ERS 2008).<sup>13</sup>



Rak płuca jest przyczyną 20% wszystkich zgonów z powodu raka w Europie (376 000 zgonów w 2008 r.). Najwyższe współczynniki umieralności z powodu raka płuca spośród krajów Europy w 2008 r. obserwowano na Węgrzech (65,9 zgonów na 100 000 osób), w Danii (52,3 zgonów na 100 000 osób) i w Serbii (51,3 zgonów na 100 000 osób), natomiast najniższe spośród krajów Unii Europejskiej – w Portugalii i na Cyprze (23,8 zgonów na 100 000 osób).<sup>13</sup>

U 402 326 osób żyjących obecnie w USA rozpoznano w przeszłości raka płuca, przy czym większość została zdiagnozowana w ciągu ostatnich 5 lat, głównie u osób starszych – w

2011 roku 82% chorych z rakiem płuca stanowili pacjenci w wieku  $\geq 60$  lat. *American Cancer Society* (ACS) oszacowało, że w USA w 2015 r. będzie 221 200 nowych przypadków zachorowań na raka płuca, tj. 13% wszystkich rozpoznań raka (115 610 u mężczyzn i 105 590 u kobiet) oraz 158 040 zgonów z powodu raka płuca (86 380 u mężczyzn i 71 660 u kobiet). Zgony z powodu raka płuca będą stanowiły 27% wszystkich zgonów z powodu raka w USA – rak płuca jest główną przyczyną zgonów zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (do 1987 r. u kobiet dominował rak piersi). Każdego roku więcej ludzi umiera z powodu raka płuca niż raka jelita grubego, piersi i prostaty łącznie.<sup>6,14,16</sup>

W 2011 r. w Kentucky raportowano najwyższe standaryzowane na wiek współczynniki zachorowalności u mężczyzn (112,2/100 000 osób) i kobiet (79,3/100 000 osób), natomiast w Utah współczynniki były najniższe u mężczyzn (34,5/100 000 osób) i kobiet (25,0/100 000 osób), co odzwierciedla rozpowszechnienie palenia tytoniu. Każdego roku rak płuca diagnozowany jest u większej liczby mężczyzn w porównaniu do kobiet (w 2011 r. odpowiednio 64,8/100 000 osób i 48,6/100 000 osób), ale kobiety żyją dłużej z chorobą.<sup>16</sup>

Liczba zgonów z powodu raka płuca w USA wzrosła od 1999 do 2012 roku o ok. 3,5% (od 152 156 do 157 499), przy czym liczba zgonów u mężczyzn utrzymuje się na stałym poziomie, natomiast u kobiet ciągle rośnie (w 2012 r. raportowano 86 740 zgonów u mężczyzn i 70 759 zgonów u kobiet). Standaryzowany na wiek współczynnik umieralności w USA jest wyższy dla mężczyzn (56,1/100 000 osób) w porównaniu do kobiet (36,4/100 000 osób) oraz dla rasy czarnej (48,3/100 000 osób) w porównaniu do rasy białej (45,6/100 000 osób), przy czym mężczyźni rasy czarnej mają znacznie wyższy współczynnik umieralności w porównaniu do mężczyzn rasy białej (o ok. 32%), natomiast kobiety rasy czarnej i białej mają zbliżone współczynniki umieralności, pomimo że ekspozycja na dym tytoniowy jest niższa u osób rasy czarnej.<sup>16</sup>

Liczba nowych przypadków raka płuca w ciągu ostatnich 37 lat zmalała dla mężczyzn o 28% i wzrosła dla kobiet o 98%. W 1975 roku współczynniki zachorowalności były niskie dla kobiet, ale rosły zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. W 1984 r. współczynniki zachorowalności u mężczyzn osiągnęły szczyt (102,1/100 000 osób) i zaczęły spadać, natomiast u kobiet dalej rosły aż do 1998 r. (52,9/100 000 osób) i obecnie zaczęły spadać.<sup>16</sup> W latach 2007-2011 współczynniki zachorowalności zmalały o 3,0% rocznie u mężczyzn i 2,2% rocznie u kobiet i wynosiły odpowiednio 78,6/100 000 osób i 54,6/100 000 osób, natomiast współczynniki umieralności – o odpowiednio 2,9% i 1,9% i wynosiły 61,6/100 000 osób i 38,5/100 000 osób.<sup>14</sup>

W 2012 r. w Australii raportowano 8 137 zgonów z powodu raka płuca jako choroby podstawowej (4 482 mężczyzn i 3 255 kobiet), co stanowi 5,5% (1/20) wszystkich zgonów w Australii. Od 1980 r. obserwowany jest spadek umieralności z powodu raka płuca u mężczyzn i powolny wzrost u kobiet (pomimo ogólnej mniejszej umieralności w porównaniu do mężczyzn), co odzwierciedla rozpowszechnienie palenia tytoniu we wcześniejszych latach.<sup>21</sup>

---

W Wielkiej Brytanii rak płuca jest drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem po raku prostaty u mężczyzn i raku piersi u kobiet oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu raka. W 2011 r. rozpoznano 33 463 nowych przypadków raka płuca (56% u mężczyzn i 44% u kobiet), z czego 83% (27 649) stanowił NDRP. Większość nowych przypadków NDRP była w stopniu IV (47,5%) lub IIIB (9,5%).<sup>22</sup>

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce.<sup>9,10</sup> Średnia wieku zachorowania wynosi ok. 60 lat.<sup>5</sup>

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2010 r. w Polsce nowotwory płuca były najczęściej występującymi nowotworami u mężczyzn i stanowiły 1/5 zachorowań na nowotwory, natomiast u kobiet rak płuca zajmował trzecie miejsce za rakiem piersi i rakiem jelita grubego. Zgony z powodu raka płuca są najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworu zarówno u kobiet, jak i mężczyzn.<sup>23</sup>

Rak płuca stanowi obecnie w Polsce przyczynę 1/3 wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15% u kobiet – w obu grupach stanowi najczęstszą przyczynę zgonów nowotworowych.<sup>5</sup>

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN)<sup>24</sup> w Polsce w 2012 r. raportowano 15 177 nowych przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) u mężczyzn i 6 660 u kobiet, przy czym współczynniki standaryzowane na wiek wynosiły odpowiednio 51,18 oraz 17,75 na 100 000 osób. **W ostatnich latach obserwowana jest względna stabilizacja zachorowalności na raka oskrzela i płuca u mężczyzn oraz wzrost zachorowalności u kobiet, utrzymując ogólną tendencję wzrostową.**

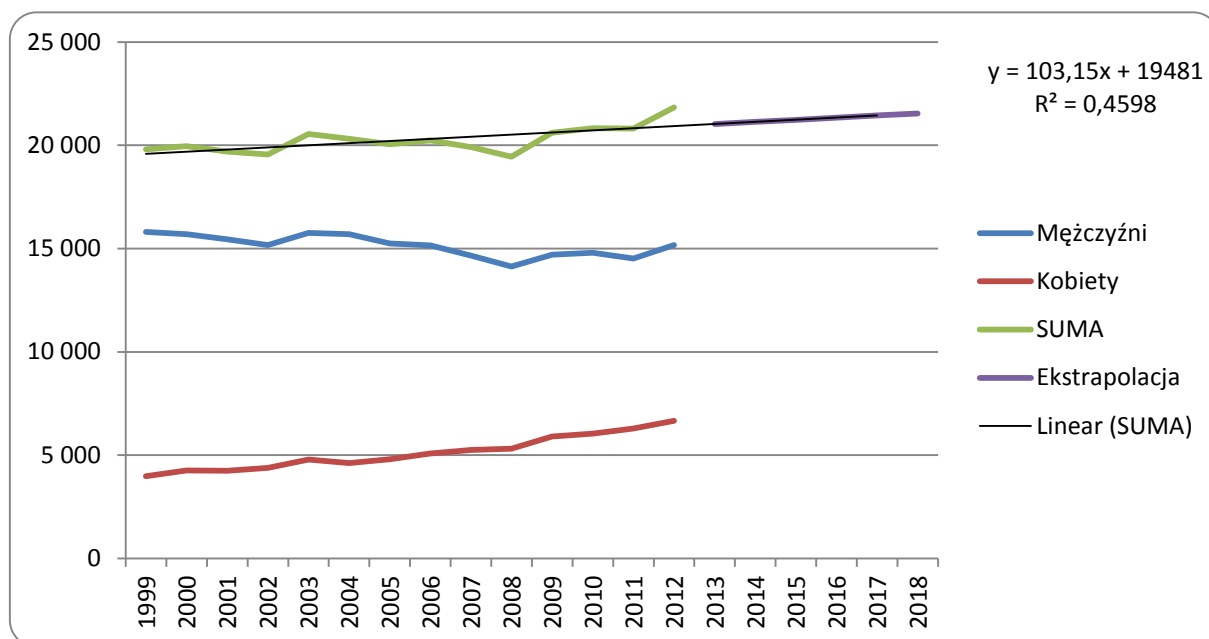
**Tab. 3. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN.<sup>24</sup>**

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

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



**Ryc. 4. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2018.<sup>24</sup>**



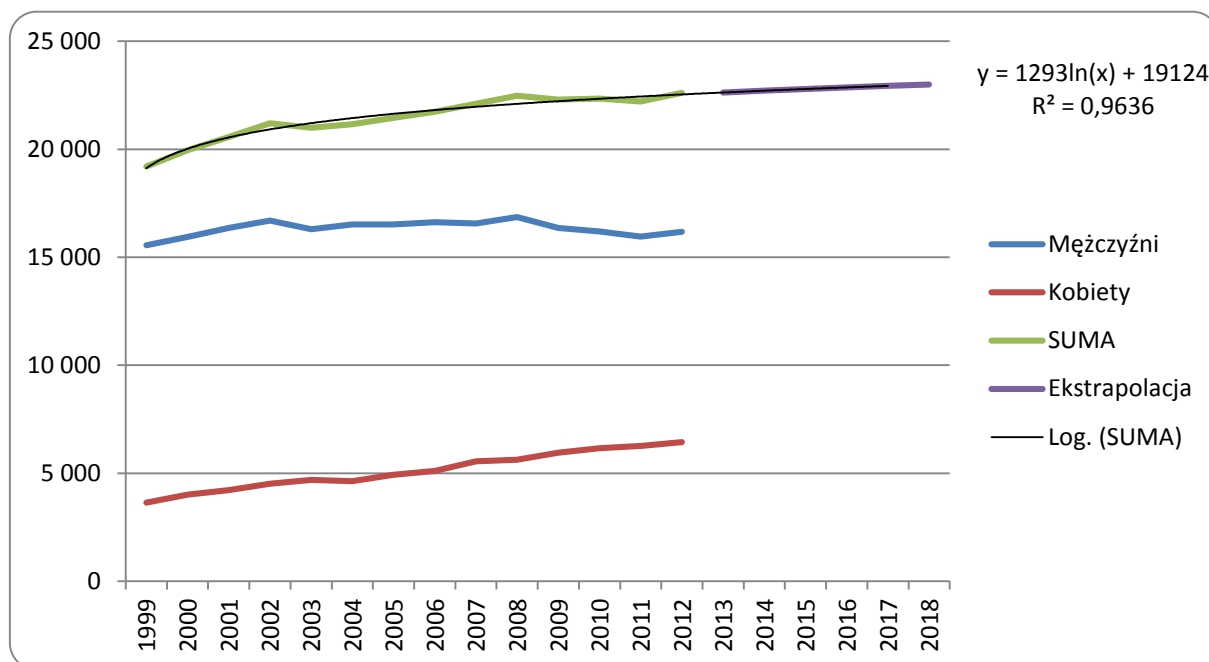
Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2012 r. raportowano 16 182 zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34) u mężczyzn i 6 434 u kobiet, przy czym współczynniki standaryzowane na wiek wynosiły odpowiednio 51,18 oraz 16,41 na 100 000 osób. Podobnie jak w przypadku zachorowalności, **obserwowana jest względna stabilizacja umieralności na raka oskrzela i płuca u mężczyzn oraz wzrost umieralności u kobiet, utrzymując ogólną tendencję wzrostową.**<sup>24</sup>

**Tab. 4. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN.<sup>24</sup>**

|   | 1999   | 2000   | 2001   | 2002   | 2003   | 2004   | 2005   | 2006   | 2007   | 2008   | 2009   | 2010   | 2011   | 2012   |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| M | 15 551 | 15 940 | 16 351 | 16 689 | 16 301 | 16 523 | 16 522 | 16 623 | 16 556 | 16 855 | 16 354 | 16 187 | 15 961 | 16 182 |
| K | 3 643  | 4 011  | 4 218  | 4 519  | 4 688  | 4 627  | 4 933  | 5 108  | 5 552  | 5 623  | 5 945  | 6 161  | 6 255  | 6 434  |
| S | 19 194 | 19 951 | 20 569 | 21 208 | 20 989 | 21 150 | 21 455 | 21 731 | 22 108 | 22 478 | 22 299 | 22 348 | 22 216 | 22 616 |

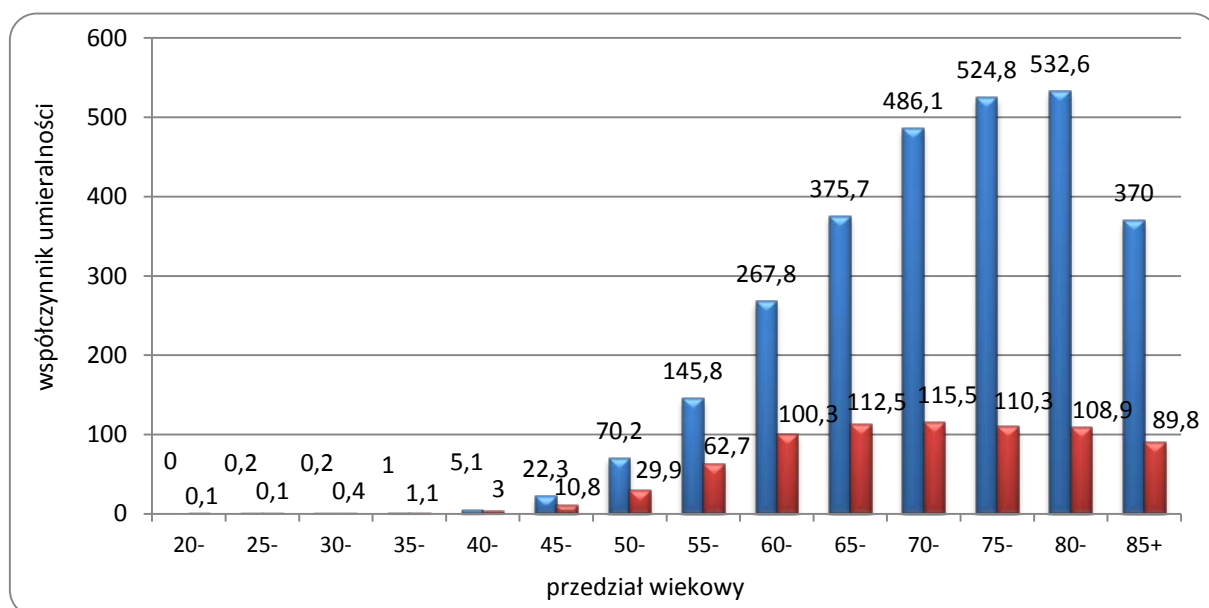
M – mężczyźni; K – kobiety; S – mężczyźni i kobiety łącznie.

Ryc. 5. Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2013-2018.<sup>24</sup>



Współczynnik umieralności wzrasta wraz z wiekiem chorych. Zgodnie z danymi WHO w 2013 r. w Polsce najwyższe współczynniki umieralności raportowano w przedziale 80-85 lat dla mężczyzn (532,6 zgonów na 100 000 osób) oraz 70-75 lat dla kobiet (115,5 zgonów na 100 000 osób). Do 40 roku życia współczynniki umieralności nie przekraczały 1 zgonu na 100 000 osób.<sup>25</sup>

Ryc. 6. Współczynnik umieralności na 100 000 osób (standaryzowany na wiek) wg WHO w Polsce w 2013 r.\*<sup>25</sup>



\* brak raportowania zgonów w pozostałych grupach wiekowych.

Zgodnie z danymi NFZ za lata 2002-2010 liczba pacjentów z rozpoznaniem raka płuca systematycznie rośnie. Znaczący, skokowy wzrost liczby pacjentów obserwowany w 2004 r. najprawdopodobniej był spowodowany zmianami i ujednoczeniem sprawozdawczości po wejściu w życie ustawy i powołaniu NFZ.<sup>26</sup>

**Tab. 5. Liczba niepowtarzalnych numerów PESEL wykazanych w związku z rozpoznaniem raka płuca (dane NFZ).<sup>26</sup>**

|       | 2002   | 2003   | 2004   | 2005   | 2006   | 2007   | 2008   | 2009   | 2010    |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
| PESEL | 23 643 | 27 560 | 35 594 | 38 762 | 40 665 | 42 200 | 44 017 | 45 294 | 41 247* |

\* dane za 10 miesięcy.

Od 2005 r. obserwowany jest systematyczny wzrost liczby chorych leczonych, a następnie sprawozdawanych przez świadczeniodawców. Rocznie przybywa średnio ok. 4% nowych pacjentów z rozpoznaniem raka płuca. Biorąc pod uwagę, że dane dotyczące 2010 r. są zawężone do 10 miesięcy, można założyć na podstawie ekstrapolacji, że liczba pacjentów w tym roku mogła wynieść ostatecznie ponad 48 000.<sup>26</sup>

W tabeli poniżej przedstawiono strukturę rozpoznań sprawozdanych przez świadczeniodawców w podziale na poszczególne kody ICD-10.<sup>26</sup>

**Tab. 6. Liczba wystąpień rozpoznań w populacji pacjentów w podziale na kody ICD-10 w latach 2002-2010.<sup>26</sup>**

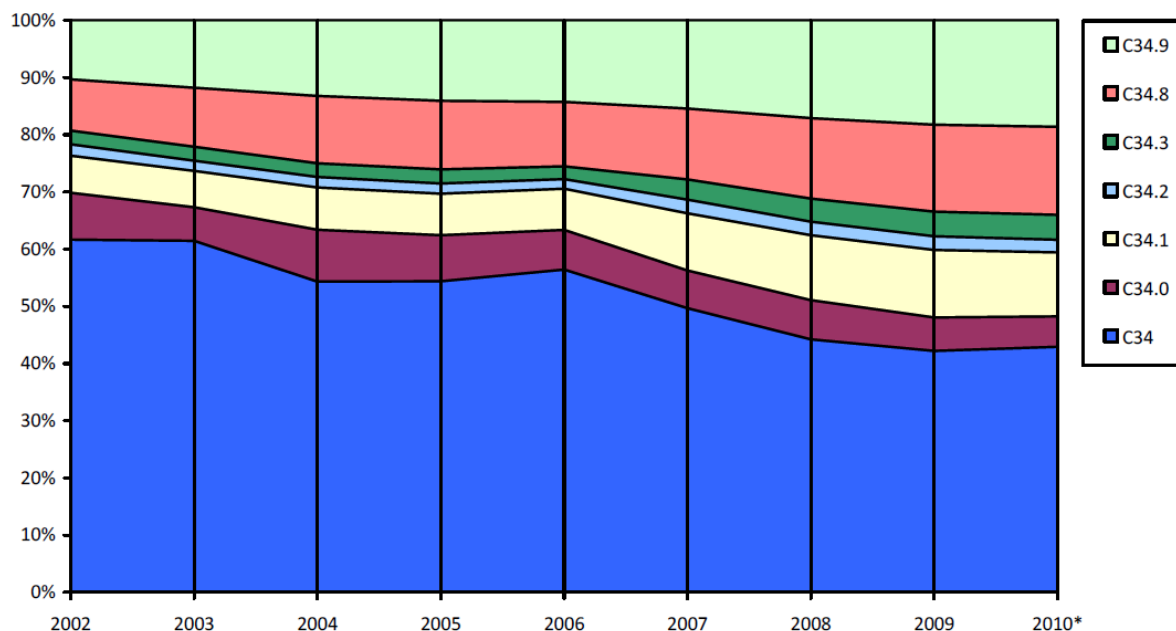
|       | 2002   | 2003   | 2004   | 2005   | 2006   | 2007   | 2008   | 2009   | 2010   |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| C34   | 40 835 | 44 500 | 45 041 | 46 369 | 50 178 | 47 127 | 45 441 | 42 886 | 39 230 |
| C34.0 | 5 422  | 4 260  | 7 522  | 6 871  | 6 167  | 6 262  | 7 028  | 5 935  | 4 865  |
| C34.1 | 4 291  | 4 600  | 6 141  | 6 191  | 6 408  | 9 480  | 11 676 | 11 979 | 10 235 |
| C34.2 | 1 323  | 1 294  | 1 500  | 1 515  | 1 477  | 2 272  | 2 419  | 2 442  | 2 018  |
| C34.3 | 1 578  | 1 760  | 2 001  | 2 091  | 1 990  | 3 365  | 4 157  | 4 385  | 3 986  |
| C34.8 | 5 942  | 7 476  | 9 756  | 10 236 | 10 024 | 11 735 | 14 452 | 15 441 | 14 053 |
| C34.9 | 6 823  | 8 528  | 10 955 | 11 987 | 12 681 | 14 644 | 17 545 | 18 514 | 17 025 |

C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca; C34.0 - Oskrzele główne; C34.1 - Płat górny płuca lub oskrzele płątowe górne; C34.2 - Płat środkowy płuca lub oskrzele płątowe środkowe; C34.3 - Płat dolny płuca lub oskrzele płątowe dolne; C34.8 - Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca; C34.9 - Oskrzele lub płuco, nieokreślone.

Zauważalna jest tendencja ograniczenia liczby rozpoznań C34 i wzrostu wykazywanych rozpoznań szczegółowych. Zmiana jakości danych przekazywanych do NFZ ma związek z wprowadzeniem szczegółowej sprawozdawczości w chemioterapii w 2006 r. (rozliczanie

schematów podań leków) oraz systemu rozliczeń według Jednorodnych Grup Pacjentów w lipcu 2008 r.<sup>26</sup>

**Ryc. 7. Procentowy udział rozpoznań w populacji sprawozdanych pacjentów w latach 2002-2010 (\* dane za 10 miesięcy).<sup>26</sup>**



C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca; C34.0 - Oskrzele główne; C34.1 - Płat górny płuca lub oskrzele płątowe górne; C34.2 - Płat środkowy płuca lub oskrzele płątowe środkowe; C34.3 - Płat dolny płuca lub oskrzele płątowe dolne; C34.8 - Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca; C34.9 - Oskrzele lub płuco, nieokreślone.

Zgodnie z danymi NFZ (Statystyka JGP) z powodu chorób nowotworowych układu oddechowego i klatki piersiowej (grupa D28) w 2014 r. leczonych szpitalnie było 47 768 pacjentów.<sup>27</sup>

**Tab. 7. Liczba pacjentów leczonych szpitalnie w kolejnych latach (dane NFZ, statystyka JGP).<sup>27</sup>**

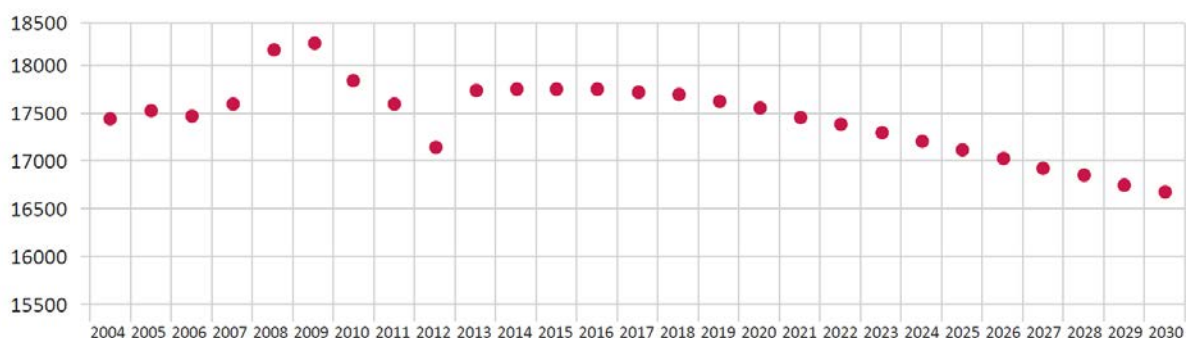
|                               | 2009   | 2010   | 2011   | 2012   | 2013   | 2014   |
|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| liczba pacjentów              | 44 136 | 44 395 | 44 352 | 46 249 | 46 605 | 47 768 |
| liczba hospitalizacji         | 61 726 | 60 990 | 61 061 | 63 007 | 62 390 | 63 925 |
| współczynnik rehospitalizacji | 1,40   | 1,37   | 1,38   | 1,36   | 1,34   | 1,34   |

Nowotwory płuca są schorzeniem niezwykle rzadkim przed 35 rokiem życia - u mężczyzn 0,09%, a u kobiet 0,1% zgonów wystąpiło w tym przedziale wiekowym. Prognoza współczynników umieralności wśród osób powyżej 35 roku życia do 2025 roku przewiduje spadek współczynników umieralności u mężczyzn (167/100 000 w 2006

roku vs. 141/100 000 w 2025 roku) przy jednoczesnym wzroście liczby zgonów z tego powodu (z 16 643 w 2006 roku do 23 800 w 2020 roku). Wśród mężczyzn w średnim wieku (35-69 lat) prognozuje się znaczny spadek umieralności (124/100 000 w 2006 vs. 76/100 000 w 2025 roku). W tej grupie wiekowej wzrost liczby zgonów będzie utrzymywał się jednak do 2015 roku, po czym nastąpi również spadek liczby zgonów w stosunku do 2015 roku. W najstarszej grupie wiekowej nadal należy spodziewać się wzrostu umieralności i liczby zgonów. Wzrost liczby zgonów w tej grupie wiekowej jest odpowiedzialny za całkowity wzrost liczby zgonów z powodu raka płuca w populacji polskich mężczyzn. W populacji kobiet utrzymanie dotychczasowych trendów umieralności spowoduje wzrost współczynników i liczby zgonów z powodu raka płuca. W Polsce w 2006 roku z powodu tego schorzenia zmarło ponad 5000 kobiet powyżej 35 roku życia (38/100 000), szacunek na rok 2025 wskazuje, że współczynnik umieralności może zwiększyć się do 55/100 000, a liczba zgonów wzrosnąć nawet o około 80% (do około 9400 zgonów). Wśród kobiet w średnim (35-69 lat) i starszym wieku (ponad 70 lat) będzie utrzymywał się wzrost umieralności, któremu towarzyszyć będzie około 60-70% wzrost liczby zgonów w 2025 roku w porównaniu z 2006 rokiem.<sup>28</sup>

Rak płuca w poprzednich dekadach był najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce. W związku ze spadkiem liczby palących tytoń, częstość zachorowań na raka płuca wśród mężczyzn w ostatnich latach spada, przy niewielkim wzroście liczby chorujących kobiet. W skali Polski zanotowano ok. 17 tys. osób rozpoczynających leczenie z powodu raka płuc w 2012 roku – był to trzeci z kolei rok spadku liczby osób raportowanych jako rozpoczynających leczenie z tego powodu. Na 2015 rok przewiduje się niewielki wzrost liczby nowych przypadków leczonych z powodu raka płuca w Polsce do 17,8 tys., aby w kolejnych latach odnotowywać spadki - w roku 2020 przewiduje się 17,5 tys. nowych leczonych przypadków z powodu raka płuca, natomiast w 2030 r. – ok. 16,7 tys. (rak płuca z dużym prawdopodobieństwem nadal będzie dominował pod względem zachorowalności i umieralności).<sup>29</sup>

**Ryc. 8. Historia i prognoza liczby nowych przypadków leczonych z powodu raka płuc w Polsce.<sup>29</sup>**



### 2.4.1 Liczebność populacji docelowej

W oszacowaniu liczebności docelowej populacji chorych wykorzystano dane na temat zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2012 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie.<sup>24</sup>

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano przy użyciu programu GRETL wersja 1.10.1<sup>30</sup>, przyjmując następującą specyfikację modelu:

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

liczba\_chorych – liczba chorych rejestrowana w Krajowym Rejestrze Nowotworów,

ROK – rok analizy.

Uzyskane parametry modelu po uwzględnieniu danych na temat zachorowalności na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2012<sup>24</sup> przedstawiono poniżej.

**Tab. 8. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2012.**

| Zmienna | Współczynnik | Błąd stand. | t-Studenta | Wartość p |     |
|---------|--------------|-------------|------------|-----------|-----|
| const   | 19481,5      | 274,786     | 70,90      | 4,12e-017 | *** |
| index   | 103,149      | 32,2720     | 3,196      | 0,0077    | *** |

|                        |           |                        |          |
|------------------------|-----------|------------------------|----------|
| Średn.aryt.zm.zależnej | 20255,07  | Odch.stand.zm.zależnej | 636,3234 |
| Suma kwadratów reszt   | 2843240   | Błąd standardowy reszt | 486,7614 |
| Wsp. determ. R-kwadrat | 0,459850  | Skorygowany R-kwadrat  | 0,414837 |
| F(1, 12)               | 10,21605  | Wartość p dla testu F  | 0,007686 |
| Logarytm wiarygodności | -105,4149 | Kryt. inform. Akaike'a | 214,8298 |
| Kryt. bayes. Schwarz   | 216,1080  | Kryt. Hannana-Quinna   | 214,7115 |
| Autokorel.reszt - rho1 | 0,266989  | Stat. Durbina-Watsona  | 1,313840 |

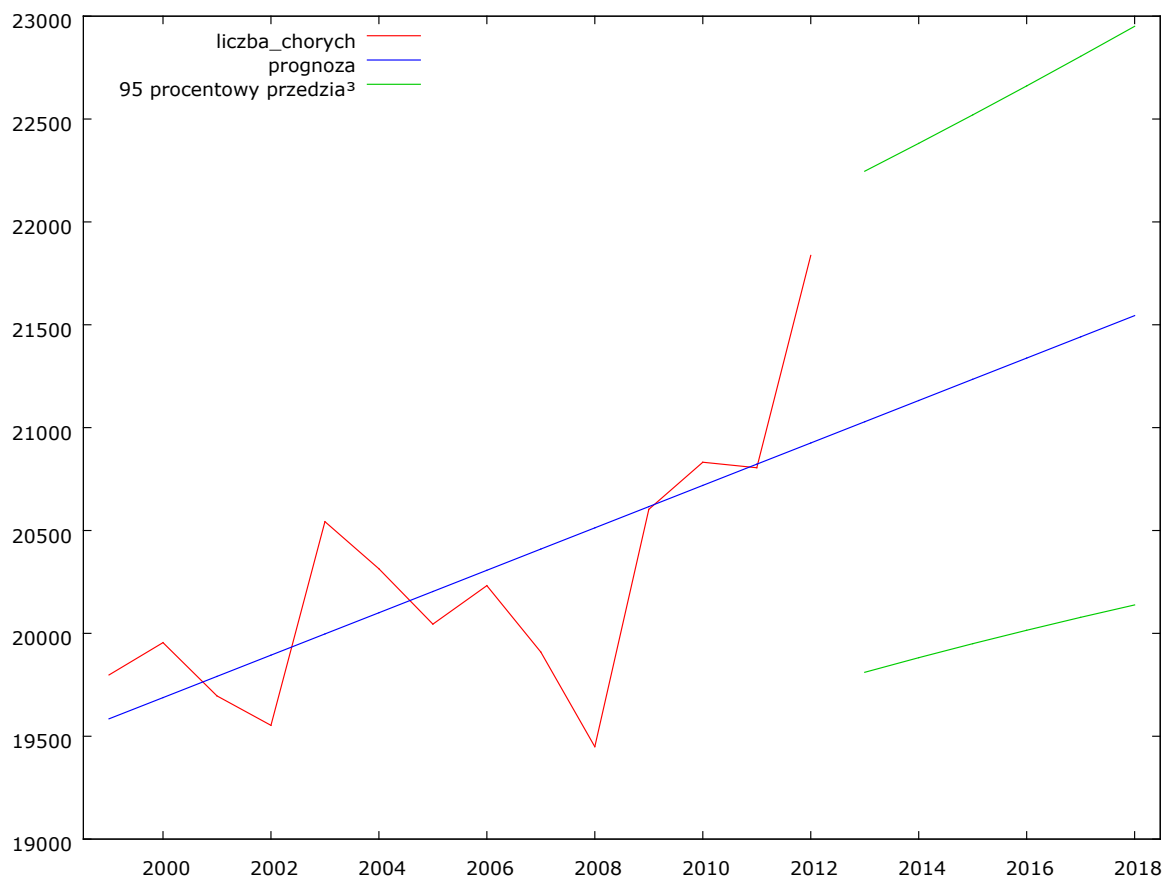
W oparciu o powyższe parametry modelu prognozowaną liczbę chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w I, II i III roku analizy oszacowano na odpowiednio 21 338, 21 441 i 21 544 - patrz poniżej.

**Tab. 9. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2012.**

| Obserwacje | Liczba chorych | Prognoza | Błąd standardowy | 95% przedział*        |
|------------|----------------|----------|------------------|-----------------------|
| 1999       | 19 798         | 19 585   |                  |                       |
| 2000       | 19 955         | 19 688   |                  |                       |
| 2001       | 19 696         | 197 91   |                  |                       |
| 2002       | 19 553         | 19 894   |                  |                       |
| 2003       | 20 543         | 19 997   |                  |                       |
| 2004       | 20 314         | 20 100   |                  |                       |
| 2005       | 20 045         | 20 204   |                  |                       |
| 2006       | 20 232         | 20 307   |                  |                       |
| 2007       | 19 909         | 20 410   |                  |                       |
| 2008       | 19 449         | 20 513   |                  |                       |
| 2009       | 20 603         | 20 616   |                  |                       |
| 2010       | 20 832         | 20 719   |                  |                       |
| 2011       | 20 805         | 20 822   |                  |                       |
| 2012       | 21 837         | 20 926   |                  |                       |
| 2013       |                | 21 029   | 558,967          | 19 810,81 – 22 246,58 |
| 2014       |                | 21 132   | 573,679          | 19 881,90 – 22 381,78 |
| 2015       |                | 21 235   | 589,792          | 19 949,95 – 22 520,04 |
| 2016       |                | 21 338   | 607,193          | 20 015,18 – 22 661,10 |
| 2017       |                | 21 441   | 625,777          | 20 077,84 – 22 804,74 |
| 2018       |                | 21 544   | 645,439          | 20138,15 - 22950,73   |

\* Dla 95% przedziału ufności,  $t(12, 0,025) = 2,179$ .

**Ryc. 9. Liczba chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2018.**



Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi 85% wszystkich raków płuca, z czego typ płaskonabłonkowy występuje u 30% chorych.<sup>5,6,8,9,31</sup>

Wśród wszystkich rozpoznań NDRP stadium zaawansowanej choroby pierwotnie stwierdza się u 60% chorych – z powodu braku możliwości zastosowania radykalnego leczenia (resekcja chirurgiczna lub radiochemioterapia) rozpoczyna się terapię I linii, głównie chemioterapię (pochodna platyny w skojarzeniu z winorelbiną, paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną lub pemetreksedem oraz EGFR-TKI u pacjentów z mutacją genu EGFR). W przypadku nieskuteczności terapii I linii lub po okresie remisji/stabilizacji choroby uzyskanej po zastosowaniu terapii I linii u wszystkich chorych dochodzi do progresji, co na ogół jest wskazaniem do podejmowania leczenia objawowego. Jedynie u części chorych, u których występuje progresja choroby po terapii I linii, stopień sprawności pozwala na zastosowanie leczenia drugiej linii.<sup>8,9,32</sup>

W II linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP w Polsce obecnie możliwe jest zastosowanie jedynie docetakselu.<sup>104</sup> Docetaksel to lek cytostatyczny dostępny na rynku od lat 90-tych ubiegłego wieku w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym m.in. raka piersi, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi oraz





---

## 2.5 Objawy

### Objawy podmiotowe<sup>5</sup>

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

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

Dominującymi ogólnoustrojowymi objawami zaawansowanego raka płuca są postępujące wychudzenie i osłabienie.<sup>5</sup>

**Tab. 11. Niektóre zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca.<sup>5</sup>**

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

Objawy przedmiotowe<sup>5</sup> - zależą od zaawansowania i lokalizacji ognisk nowotworu:

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

Stan sprawności:<sup>5</sup>

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

**Tab. 12. Skala sprawności wg Zubroda przyjęta przez WHO.<sup>5</sup>**

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

Poniżej przedstawiono objawy raka płuca zależne od guza pierwotnego i miejscowego szerzenia się nowotworu oraz ogólne przedstawione w wytycznych PTOK.<sup>10</sup>

**Ryc. 10. Objawy raka płuca (PTOK 2014).<sup>10</sup>**

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

Zgodnie z Białą Księgą początkowe objawy raka płuca są niespecyficzne, co skutkuje opóźnieniem w szukaniu pomocy przez pacjenta oraz w diagnozie przez lekarza. Najczęstszymi objawami są kaszel, utrata masy ciała i duszność, następnie ból w klatce piersiowej, krwioplucie, bóle kości, palce pałeczkowate i chrypka. Mniej popularne są osłabienie, zespół żyły głównej górnej, trudności w połykaniu, świszczący oddech i świst krtaniowy.<sup>13</sup> ACS dodatkowo wskazuje na skrócenie oddechu oraz nawracające zapalenia płuc i oskrzeli.<sup>14,15</sup>

## 2.6 Przebieg naturalny

Płaskonabłonkowy rak płuca lokalizuje się najczęściej w dużych oskrzelach, co odpowiada radiologicznemu obrazowi guza przywnękowego. Jest bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy. Występuje znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Powstaje w wyniku płaskonabłonkowej metaplastyki nabłonka gruczołowego wyściełającego oskrzela. Rozwój naciekającego raka poprzedza dysplazja nabłonka oskrzela, a następnie rak śródnapłonkowy (*carcinoma in situ*). Komórki raka płaskonabłonkowego złuszcza się do światła dróg oddechowych, co ułatwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny. Nowotwór ten rozwija się stosunkowo wolno. W jego przebiegu często dochodzi do zwężenia światła oskrzeli z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym. Nierzadko powstaje centralna martwica guza przypominająca ropień płuca.<sup>5</sup>

## 2.7 Rokowanie

**Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi 10-14%.<sup>5,8,9</sup>**

W NDRP najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała.<sup>5</sup> Rokowania zależą również od typu histologicznego - pacjenci z NDRP mają lepsze prognozy przeżycia niż chorzy z DRP.<sup>13</sup>

Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko 15-20% chorych kwalifikuje się do operacji, a całkowite wyleczenie jest możliwe jedynie u 10% chorych. Ponadto, w tej wyselekcjonowanej grupie 5 lat przeżywa jedynie ok. 40% chorych. Wyniki leczenia operacyjnego zależą od wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu – patrz Tab. 16.<sup>5,13</sup>

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

**Tab. 13. Szacunkowe wyniki leczenia NDRP w Polsce.<sup>5</sup>**

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

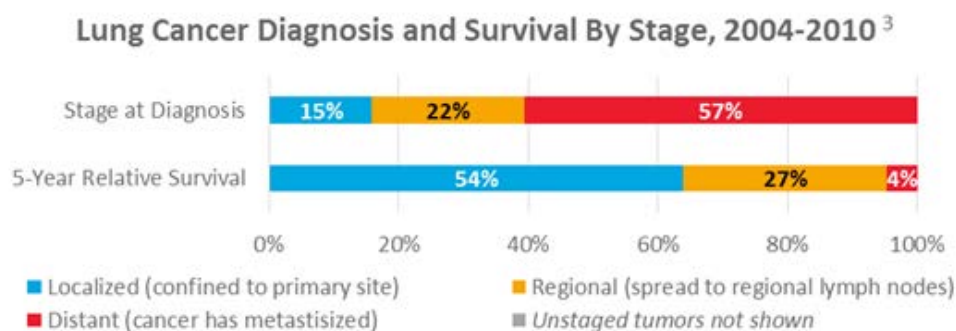
1-roczone przeżycie pacjentów z rakiem płuca w Stanach Zjednoczonych wzrosło z 35% w latach 1975-1979 do 43% w latach 2003-2006, głównie z powodu poprawy technik

operacyjnych i chemioradioterapii.<sup>13</sup> Zgodnie z danymi ACS 2015 1-roczone przeżycie chorych z rakiem płuca w Stanach Zjednoczonych obecnie wynosi 44%, w tym u chorych z przerzutami odległymi – 26%, natomiast 5-letnie przeżycie chorych z rakiem płuca wynosi 17%, w tym chorych z NDRP – 21% i chorych z DRP – 6%.<sup>14</sup>

5-letnie przeżycie dla chorych z rakiem płuca w latach 2004-2010 w Stanach Zjednoczonych oszacowano na średnio 17,8%, przy czym w przypadku guza miejscowego na wczesnym etapie zaawansowania (15% chorych) 5-letnie przeżycie wynosi 54%, obejmującego regionalne węzły chłonne (22% chorych) – 27%, natomiast z przerzutami odległymi (57% chorych) – 4% (patrz rycina poniżej). Ponad połowa pacjentów z rozpoznaniem rakiem płuca umiera w ciągu pierwszego roku od diagnozy.<sup>16</sup>

Z kolei na podstawie danych za lata 1995-2001 5-letnie przeżycie w Stanach Zjednoczonych wynosiło średnio 15,7%, w tym 49%, 16%, 2% odpowiednio u chorych z miejscowym, regionalnym i przerzutowym rakiem płuca w momencie diagnozy.<sup>33</sup>

**Ryc. 11. 5-letnie przeżycie chorych z rakiem płuca w Stanach Zjednoczonych w latach 2004-2010 w zależności od stopnia zaawansowania w momencie diagnozy.<sup>16</sup>**



Na podstawie danych za lata 2009-2011 oszacowano, że w Stanach Zjednoczonych prawdopodobieństwo rozwoju inwazyjnego raka płuca wynosi 7,4% (1/13) u mężczyzn i 6,2% (1/16) u kobiet. Poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo rozwoju inwazyjnego raka płuca w zależności od grupy wiekowej.<sup>14</sup>

**Tab. 14. Prawdopodobieństwo rozwoju inwazyjnego raka płuca w zależności od grupy wiekowej w Stanach Zjednoczonych na podstawie danych za lata 2009-2011.<sup>14</sup>**

| Grupa     | 0-49 lat    | 50-59 lat   | 60-69 lat  | ≥ 70 lat   | Łącznie    |
|-----------|-------------|-------------|------------|------------|------------|
| mężczyźni | 0,2 (1/578) | 0,7 (1/140) | 2,0 (1/49) | 6,6 (1/15) | 7,4 (1/13) |
| kobiety   | 0,2 (1/541) | 0,6 (1/173) | 1,6 (1/64) | 4,9 (1/20) | 6,2 (1/16) |

Zgodnie z danymi *American Cancer Society* (ACS) z 2008 r. osoby palące umierają średnio 15 lat wcześniej niż osoby niepalące. Jeśli obecne trendy się utrzymają palenie tytoniu

będzie powodowało śmierć 7 mln osób rocznie do 2020 r. i 8 mln rocznie do 2030 r., z czego 80% będzie dotyczyła krajów o niskim lub średnim dochodzie i 1/3 będzie spowodowana rakiem.<sup>34</sup>

Zgodnie z danymi Medicare mediana przeżycia chorych z płaskonabłonkowym NDRP przyjmujących terapię II linii wynosi 6,4 miesiące a 1-roczone przeżycie i 2-letnie przeżycie chorych wynosi odpowiednio 22% i 5%, natomiast w przypadku leczenia niwolumabem 1 rok przeżywa 42% pacjentów.<sup>31</sup>

**Ryc. 12. Średnie przeżycie całkowite pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP w porównaniu do chorych leczonych docetakselem i niwolumabem.<sup>31</sup>**

| Przeżycie całkowite | Średnia (Medicare) | Docetaksel   | Niwolumab    |
|---------------------|--------------------|--------------|--------------|
| mediana przeżycia   | 6,4 miesiące       | 6,0 miesiące | 9,2 miesiące |
| 1-roczone przeżycie | 22%                | 24%          | 42%          |

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

**Tab. 15. Odsetek przeżyć w raku płuca.<sup>13</sup>**

| Przeżycie | Biała Księga <sup>13</sup> | ACS 2015 <sup>6</sup> | Szczeklik 2013 <sup>5</sup> | Rzyman 2008 <sup>8</sup> |
|-----------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 1-roczone | 43%                        | 44%                   | bd                          | bd                       |
| 5-letnie  | 12,6%*                     | 17%                   | 10-14%                      | 10-14%**                 |

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

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

**Tab. 16. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania NDRP.**

| Stadium | Biała Księga <sup>13</sup> | ACS 2015 <sup>6***</sup> | Szczeklik 2013 <sup>5</sup> | Rzyman 2008 <sup>8</sup><br>(leczenie chirurgiczne) |
|---------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|---|
| IA      | 50%                        | 49%                      | 60-80%*                     | 66-80%  |
| IB      | 43%                        | 45%                      | 60-80%*                     | 53-65%  |
| IIA     | 36%                        | 30%                      | 40-50%*                     | 17-45%  |
| IIB     | 25%                        | 31%                      | 40-50%*                     | 27-38%  |
| IIIA    | 19%                        | 14%                      | 15-25%*                     | 15-20%  |
| IIIB    | 7%                         | 5%                       | ok. 10%                     | 5-20%   |
| IV      | 2%                         | 1%                       | **                          | 4-9%  |

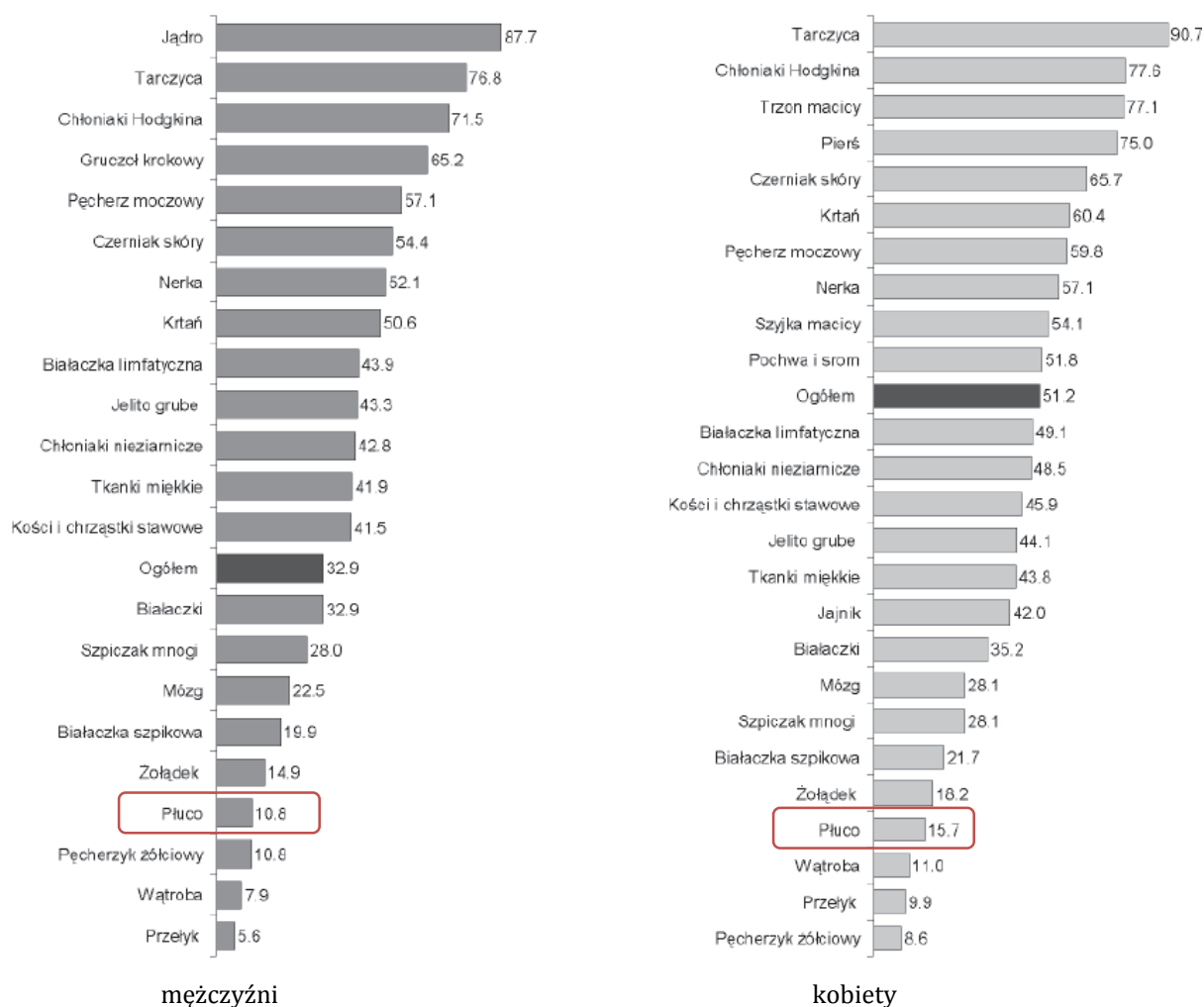
\* po doszczętej resekcji miąższu płucnego;

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

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

Na podstawie liczby nowych przypadków zgłoszonych do Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2000-2002 w Polsce wskaźnik 5-letnich przeżyć u osób z rakiem płuca wynosi 10,8% dla mężczyzn i 15,7% dla kobiet – patrz ryciny poniżej.<sup>28,35</sup>

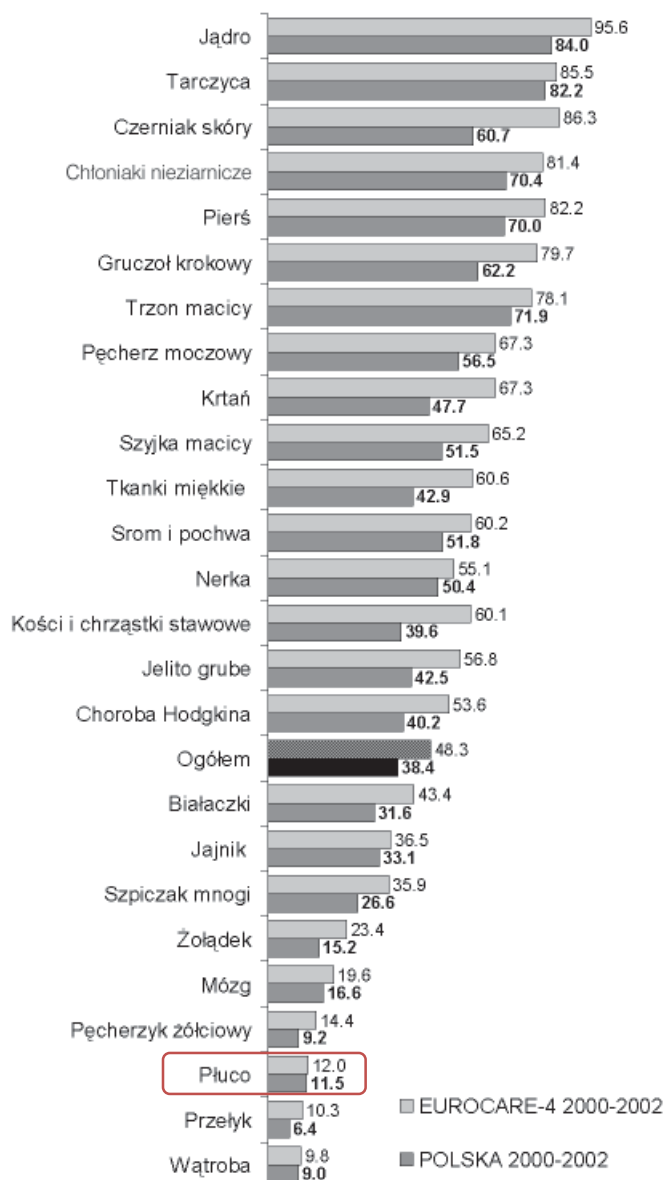
**Ryc. 13. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych w Polsce u mężczyzn i kobiet zdiagnozowanych w latach 2000-2002.**<sup>35</sup>



**Standaryzowane wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych dla Polski (diagnoza w latach 2000-2002) są niższe w porównaniu do średniej dla Europy oszacowanej dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002 w badaniu EURO CARE-4 w przypadku każdego analizowanego nowotworu złośliwego, w tym raka płuca – patrz rycina poniżej.**<sup>35</sup>



**Ryc. 14. Standaryzowane wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych dla Polski (diagnoza w latach 2000-2002) vs średnia dla Europy oszacowana dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002 w badaniu EUROCARE-4.<sup>35</sup>**



5-letnie przeżycie chorych z rakiem płuca standaryzowane na wiek u pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002 względem populacji ogólnej w Polsce jest niższe w porównaniu do większości krajów europejskich oraz średniej europejskiej – patrz rycina poniżej.

Ryc. 15. 5-letnie przeżycie chorych z rakiem płuca standaryzowane na wiek w wybranych krajach europejskich u pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002 względem populacji ogólnej.<sup>13</sup>



## 2.8 Obciążenie chorobą

Zgodnie z danymi *American Cancer Society* (ACS) rak tchawicy, oskrzela i płuca w 2008 r. powodował utratę największej liczby lat życia w zdrowiu spośród wszystkich nowotworów złośliwych (15,5%), co oznaczało koszt w wysokości 188 mld USD w skali światowej. Rak tchawicy, oskrzela i płuca powodował największą utratę DALY w krajach o wysokim dochodzie (3 754,7 tys. DALY, 151,8 mld USD), wyższym średnim dochodzie (1 433,7 tys. DALY, 12,8 mld USD) oraz niższym średnim dochodzie (5 902,0 tys. DALY, 12,6 mld USD), podczas gdy w krajach o niskim dochodzie dominował rak ust i gardła.<sup>34</sup>

Tab. 17. Obciążenie rakiem tchawicy, oskrzela i płuca na świecie w 2008 r. zgodnie z danymi *American Cancer Society*.<sup>34</sup>

| Kraje                             | DALY      | Koszt, mld USD |
|-----------------------------------|-----------|----------------|
| Kraje o wysokim dochodzie         | 3 754 700 | 151,8          |
| Kraje o wyższym średnim dochodzie | 1 433 700 | 12,8           |
| Kraje o niższym średnim dochodzie | 5 902 000 | 12,6           |
| Kraje o niskim dochodzie          | bd        | bd             |
| Świat                             | bd        | 188            |

Zgodnie z danymi WHO z 2004 r. rak tchawicy, oskrzela i płuca stanowił 9. przyczynę obciążenia chorobą w krajach o wysokim dochodzie (3,6 mln DALY, 3% wszystkich DALY) oraz 7. przyczynę obciążenia chorobą w regionie Europa (3,3 mln DALY, 2,2% wszystkich DALY).<sup>19</sup>

Zgodnie z Białą Księgą wydaną przez Europejskie Towarzystwo Oddechowe (*European Respiratory Society, ERS*) rak płuca powoduje największą utratę DALY spośród wszystkich raków w Europie (3,2 mln DALY w 2008 r., 2,2%), przy czym na całym świecie w 2008 r. raportowano 13 mln DALY (0,9%).<sup>13,36</sup>

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

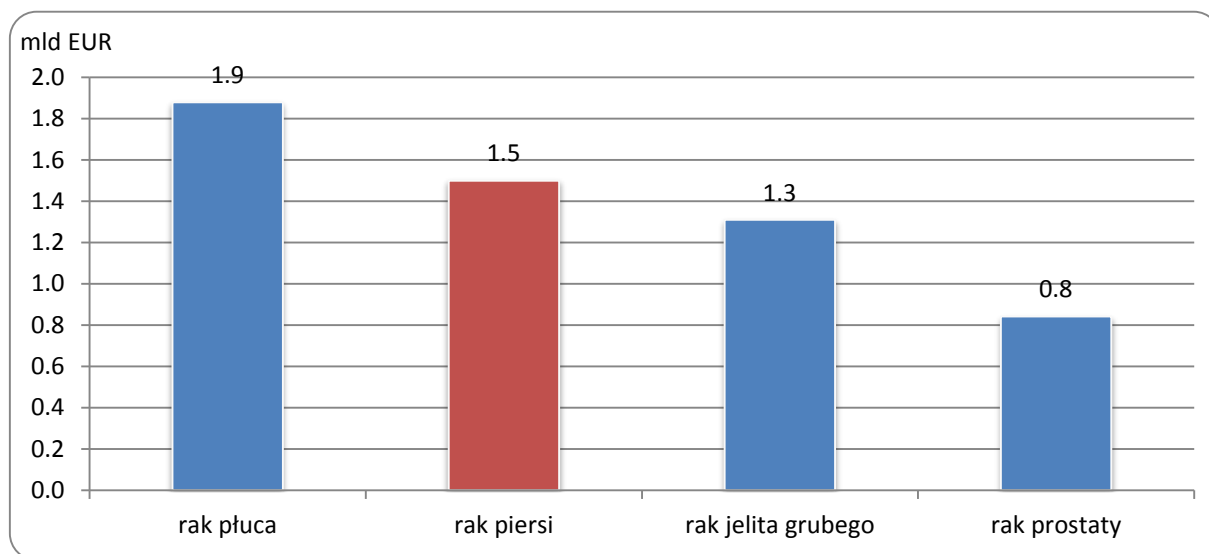
W 2011 r. w Unii Europejskiej koszt całkowity raka płuca w przeliczeniu na 1 pacjenta wyniósł 364 213 EUR, w tym koszt bezpośredni - 11 473 EUR i wartość utraconych DALY - 352 740 EUR.<sup>20</sup>

**Tab. 18. Obciążenie rakiem płuca w Unii Europejskiej w 2011 r. (Biała Księga, ERS).<sup>20,36</sup>**

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

**W 2009 roku rak płuca powodował największe całkowite obciążenie nowotworem złośliwym w Europie z uwzględnieniem utraty produktywności (18,8 mld EUR, 15% całkowitych kosztów leczenia raka), następnie rak piersi (15,0 mld EUR, 12%), rak jelita grubego (13,1 mld EUR, 10%) oraz rak prostaty (8,43 mld EUR, 7%).<sup>37</sup>**

Ryc. 16. Całkowite obciążenie nowotworem złośliwym w Europie z uwzględnieniem utraty produktywności w 2009 r.<sup>37</sup>



Zgodnie z oszacowaniami *The National Institutes of Health* leczenie raka w Stanach Zjednoczonych w 2010 r. kosztowało 124,6 mld USD, z czego na raka płuca przeznaczono 12,1 mld USD. Utrata produktywności z powodu przedwczesnej śmierci na raka w 2005 r. spowodowała dodatkowe koszty w wysokości 134,8 mld USD, z czego 36,1 mld USD stanowiła utrata produktywności z powodu przedwczesnej śmierci na raka płuca.<sup>34</sup>

Tab. 19. Koszty raka płuca w Stanach Zjednoczonych w 2005 i 2010 r. zgodnie z oszacowaniami *The National Institutes of Health*.<sup>34</sup>

| Kraje                                     | Rak ogółem, mld USD | Rak płuca, mld USD | Udział |
|---|---------------------|--------------------|--------|
| Koszty medyczne (2010 r.)                 | 124,6               | 12,1               | 9,7%   |
| Koszty utraconej produktywności (2005 r.) | 134,8               | 36,1               | 26,8%  |

Na podstawie danych pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2001 pochodzących z rejestru SEER oszacowano, że pacjenci z przerzutowym NDRP w wieku 18-64 lat oraz  $\geq 65$  lat tracą odpowiednio  $> 22,8$  i  $> 9,9$  lat życia oraz  $> 860$  tys. USD i  $> 274$  tys. USD zysku, z czego pacjenci z typem płaskonabłonkowym - odpowiednio 22,8 i 10,2 lat życia oraz 887 tys. USD i 298 tys. USD zysku (patrz tabela poniżej). W badaniu wykazano, że zmniejszenie umieralności ma istotny wpływ na zmniejszenie liczby utraconych lat życia oraz wielkości utraconych zysków.<sup>38</sup>

**Tab. 20. Liczba utraconych lat życia i zysków u pacjentów z rakiem płuca w zależności od wieku i typu histologicznego.**

| Podtyp raka płuca        | Liczba pacjentów w 2000–2011 | Wiek, średnia, lata | YLL (lata)          |           | LEL (USD 2014)      |         |
|--------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|-----------|---------------------|---------|
|                          |                              |                     | Średnia na pacjenta | Łącznie   | Średnia na pacjenta | Łącznie |
| <b>Wiek 18-64 lat</b>    |                              |                     |                     |           |                     |         |
| DRP                      | 76 655                       | 56,7                | 23,7                | 1 820 091 | 862 281             | 66,1    |
| płaskonabłonkowy NDRP    | 53 401                       | 56,8                | 22,8                | 1 218 856 | 886 811             | 47,4    |
| niepłaskonabłonkowy NDRP | 281 245                      | 55,6                | 23,6                | 6 658 224 | 860 279             | 241,9   |
| <b>Wiek ≥ 65 lat</b>     |                              |                     |                     |           |                     |         |
| DRP                      | 130 475                      | 74,2                | 11,3                | 1 472 315 | 313 165             | 40,9    |
| płaskonabłonkowy NDRP    | 123 521                      | 75,1                | 10,2                | 1 263 507 | 297 673             | 36,8    |
| niepłaskonabłonkowy NDRP | 557 734                      | 76,0                | 9,9                 | 5 515 804 | 273 989             | 152,8   |

YLL – liczba utraconych lat życia (ang. *years of life lost*); LEL – wielkość utraconych zysków w ciągu życia (ang. *lifetime earnings lost*).

Rak jest główną przyczyną obciążenia chorobą w Australii. W 2012 r. rak płuca był główną przyczyną obciążenia rakiem wśród mężczyzn (57 300 DALY, 19% całkowitego obciążenia rakiem) i drugą główną przyczyną obciążenia rakiem wśród kobiet (43 400 DALY, 17% całkowitego obciążenia rakiem).<sup>39</sup> W 2010 r. w Australii utracono łącznie 143 551 DALY z powodu raka płuca (17,5% obciążenia z powodu raka), w tym 458 (1,9%) w grupie wiekowej 15-34 lat, 65 130 (18,0%) w grupie wiekowej 35-64 lat i 77 962 (18,1%) w grupie wiekowej ≥ 65 lat.<sup>21</sup>

**Tab. 21. Obciążenie rakiem płuca w Australii w 2010 r. w poszczególnych grupach wiekowych.**<sup>21</sup>

| Pomiar       | DALY    | % całkowitego obciążenia rakiem |
|--------------|---------|---------------------------------|
| 15-34 lat    | 458     | 1,9%                            |
| 35-64 lat    | 65 130  | 18,0%                           |
| ≥ 65 lat     | 77 962  | 18,1%                           |
| DALY łącznie | 143 551 | 17,5%                           |

W 2010 r. w Australii utracono łącznie 143 551 DALY z powodu raka płuca (2,9% całkowitego obciążenia chorobą), w tym 93 755 u mężczyzn i 49 796 u kobiet, tj. łącznie 2 016 lat życia z niesprawnością i 141 535 utraconych lat życia – patrz tabela poniżej.

**Tab. 22. Obciążenie rakiem płuca w Australii w 2010 r. u chorych w wieku  $\geq 15$  lat.<sup>21</sup>**

| Pomiar                            | Mężczyźni | Kobiety | Łącznie | % całkowitego obciążenia chorobą |
|-----------------------------------|-----------|---------|---------|----------------------------------|
| liczba lat życia z niesprawnością | 1 300     | 716     | 2 016   | 0,1%                             |
| liczba utraconych lat życia       | 92 455    | 49 080  | 141 535 | 6,2%                             |
| DALY                              | 93 755    | 49 796  | 143 551 | 2,9%                             |

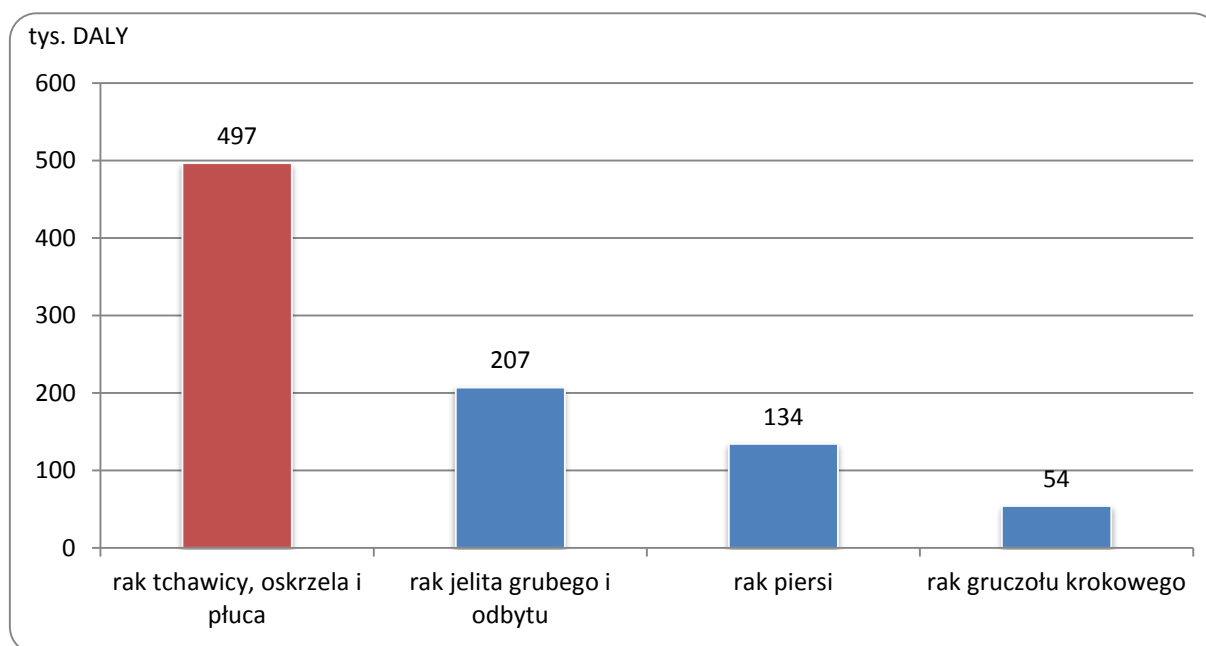
Zgodnie z wynikami badania prowadzonego przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) rak tchawicy, oskrzela i płuca w Polsce stanowił 3. przyczynę utraconych lat życia z powodu przedwczesnej śmierci w 1990 i 2010 roku za chorobą niedokrwienną serca i chorobą naczyń mózgowych oraz 4. przyczynę DALY za chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń mózgowych i bólem dolnej części pleców w 2010 r. (wzrost o ok. 6% względem 1990 roku).<sup>40</sup>

Na podstawie danych IHME rak tchawicy, oskrzela i płuca powodował największe obciążenie nowotworem złośliwym w Polsce w 2010 r. (dwukrotnie większe w porównaniu do drugiego w kolejności raka jelita grubego i odczynu) – patrz tabela poniżej.<sup>41</sup>

**Tab. 23. Obciążenie najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi w Polsce w 2010 r.**

| Rak                               | DALY           | Zgony         |
|-----------------------------------|----------------|---------------|
| <b>tchawicy, oskrzela i płuca</b> | <b>496 970</b> | <b>22 671</b> |
| jelita grubego i odczynu          | 207 090        | 11 115        |
| piersi                            | 134 422        | 5 515         |
| żołądka                           | 112 241        | 5 709         |
| trzustki                          | 88 538,8       | 4 479         |
| mózgu i układu nerwowego          | 78 921,6       | 2 929         |
| jajnika                           | 62 891,8       | 2 658         |
| białaczka                         | 61 256,3       | 2 766         |
| nerek i innych narządów moczowych | 55 537         | 2 562         |
| pęcherza moczowego                | 54 980,7       | 3 114         |
| gruczołu krokowego                | 54 268,3       | 3 647         |
| rak szyjki macicy                 | 53 707,2       | 2 130         |

**Ryc. 17. Obciążenie najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi w Polsce w 2010 r.**



Polska w 2010 r. zajmowała 13. miejsce pod względem obciążenia rakiem tchawicy, oskrzela i płuca na tle innych krajów świata – patrz tabela poniżej.<sup>41</sup>

**Tab. 24. Obciążenie rakiem tchawicy, oskrzela i płuca w Polsce w 2010 r. na tle innych krajów świata.**

| Rak             | DALY           | Zgony         |
|-----------------|----------------|---------------|
| Chiny           | 11 318 400     | 513 311       |
| USA             | 3 032 870      | 163 345       |
| Indie           | 2 077 290      | 82 279        |
| Rosja           | 1 306 670      | 55 617        |
| Japonia         | 1 050 750      | 73 766        |
| Niemcy          | 855 490        | 44 748        |
| Indonezja       | 838 685        | 33 385        |
| Wielka Brytania | 612 428        | 36 907        |
| Francja         | 607 992        | 29 752        |
| Włochy          | 560 980        | 33 107        |
| Turcja          | 557 390        | 21 977        |
| Brazylia        | 520 923        | 24 416        |
| <b>Polska</b>   | <b>496 970</b> | <b>22 671</b> |
| Tajlandia       | 399 232        | 19 489        |
| Wietnam         | 395 655        | 17 561        |

| Rak        | DALY    | Zgony  |
|------------|---------|--------|
| Ukraina    | 379 145 | 16 299 |
| Hiszpania  | 368 673 | 19 192 |
| Kanada     | 359 322 | 19 347 |
| Pakistan   | 339 301 | 13 502 |
| Bangladesz | 330 404 | 13 316 |

Poniżej przedstawiono obciążenie rakiem tchawicy, oskrzela i płuca w 2010 roku w różnych regionach świata.<sup>41</sup>

**Tab. 25. Obciążenie rakiem tchawicy, oskrzela i płuca w 2010 roku w różnych regionach świata.**

| Rak   | DALY              | Zgony            |
|---|-------------------|------------------|
| <b>Świat</b>  | <b>32 405 400</b> | <b>1 527 100</b> |
| Kraje rozwijające się                               | 20 251 400        | 886 742          |
| Kraje rozwinięte                                    | 12 154 000        | 640 359          |
| Azja Południowo-Wschodnia, Azja Wschodnia i Oceania | 14 031 000        | 629 785          |
| Azja Wschodnia i Pacyfik                            | 13 802 400        | 618 072          |
| Azja Wschodnia                                      | 11 788 000        | 535 501          |
| Kraje o wysokim dochodzie                           | 9 190 640         | 512 284          |
| EU i EFTA   | 5 169 300         | 268 660          |
| Europa Zachodnia                                    | 3 943 480         | 213 790          |
| Europa Środkowa, Europa Wschodnia, Azja Środkowa    | 3 542 140         | 152 834          |
| Ameryka Północna o wysokim dochodzie                | 3 392 630         | 182 715          |
| Europa i Azja Środkowa                              | 3 168 610         | 132 217          |
| Azja Południowa                                     | 2 871 270         | 113 730          |
| Azja Południowo-Wschodnia                           | 2 226 130         | 93 727           |
| Europa Wschodnia                                    | 1 862 600         | 79 681           |
| Ameryka Łacińska i Karaiby                          | 1 409 780         | 67 363           |
| Europa Środkowa                                     | 1 395 870         | 62 447           |
| Azja na Pacyfiku o wysokim dochodzie                | 1 387 570         | 91 894           |
| Afryka Północna i Bliski Wschód                     | 1 131 150         | 44 683           |
| Afryka Subsaharyjska                                | 521 094           | 20 081           |



Zgodnie z danymi WHO w Polsce w 2004 r. obciążenie nowotworem złośliwym płuca, oskrzeli i tchawicy wynosiło 206 965 DALY, podczas gdy na Węgrzech, w Republice Czeskiej i Litwie – odpowiednio 79 555, 50 457, 12 281 DALY, co w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców daje 541 DALY w Polsce, 787 DALY na Węgrzech, 495 DALY w Republice Czeskiej i 357 DALY na Litwie.<sup>42</sup>

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

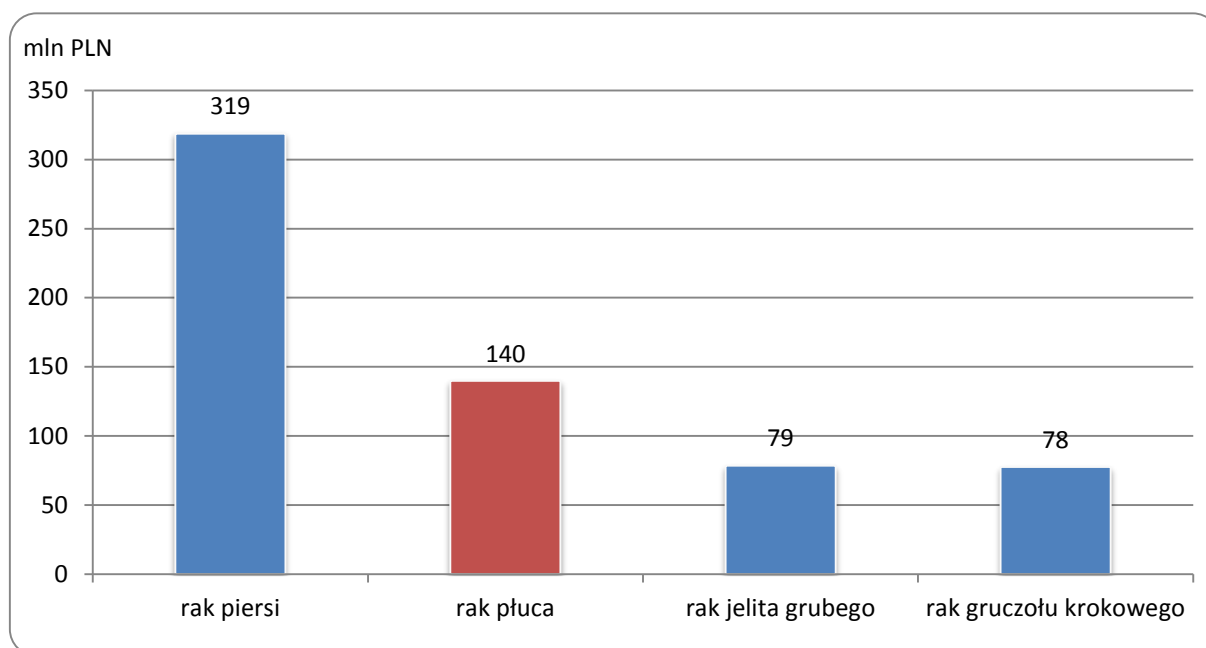
Zgodnie z danymi ZUS w 2014 r. raportowano 448 075 dni absencji chorobowej i 16 888 zaświadczeń lekarskich wydanych z powodu raka oskrzela i płuca (średnia długość zwolnienia - 27 dni).<sup>43</sup> Po uwzględnieniu PKB na poziomie 1 728 676,6 mln PLN<sup>44</sup>, 14 402 200 osób pracujących<sup>44</sup>, 250 dni pracujących w roku<sup>45</sup> i współczynnika korygującego na poziomie 0,65<sup>45</sup> oszacowano, że w Polsce jeden dzień roboczy w 2014 r. kosztował 312,07 PLN. Koszt 448 075 dni absencji chorobowej z powodu raka oskrzela i płuca (C34) w 2014 r. w Polsce wyniósł 139 832 775 PLN.

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

**Ryc. 18. Koszty absencji chorobowej z powodu nowotworu złośliwego w Polsce w 2014 r.**

| Nowotwór złośliwy                      | Liczba dni absencji chorobowej | Liczba zaświadczeń lekarskich | Średnia długość zwolnienia | Koszt absencji chorobowej |
|--|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| sutka                                  | 1 021 195                      | 42 303                        | 24                         | 318 688 905               |
| <b>oskrzela i płuca</b>                | <b>448 075</b>                 | <b>16 888</b>                 | <b>27</b>                  | <b>139 832 775</b>        |
| jelita grubego                         | 251 679                        | 10 499                        | 24                         | 78 542 595                |
| gruczołu krokowego                     | 248 457                        | 9 847                         | 25                         | 77 537 091                |
| jajnika                                | 195 274                        | 8 455                         | 23                         | 60 940 033                |
| odbytnicy                              | 172 685                        | 6 832                         | 25                         | 53 890 583                |
| pęcherza moczowego                     | 149 140                        | 7 869                         | 19                         | 46 542 789                |
| nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej | 146 268                        | 5 991                         | 24                         | 45 646 511                |
| mózgu                                  | 144 473                        | 4 871                         | 30                         | 45 086 337                |
| tarczycy                               | 142 442                        | 7 418                         | 19                         | 44 452 514                |
| trzonu macicy                          | 141 568                        | 5 650                         | 25                         | 44 179 761                |
| żołądka                                | 138 500                        | 5 161                         | 27                         | 43 222 316                |
| szyjki macicy                          | 131 832                        | 4 857                         | 27                         | 41 141 404                |

Ryc. 19. Koszty absencji chorobowej z powodu nowotworu złośliwego w Polsce w 2014 r.



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

## 2.9 Rozpoznanie i diagnostyka

### Badania pomocnicze<sup>5</sup>

#### 1. Badania obrazowe:

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

#### 2. Badania morfologiczne:

- badanie cytologiczne płwociny,
- badanie płynu z jamy opłucnej,
- bronchofiberoskopia,
- biopsja przez ścianę klatki piersiowej,
- inne metody uzyskiwania materiału:
  - mediastinoskopia – wziernikowanie śródpiersia,
  - mediastinotomia,
  - wideotorakoskopia,
  - ezofagoskopia z przystawką ultrasonograficzną (EUS),

- biopsja obwodowych węzłów chłonnych (nadobojczykowych, w szczelinie mięśni pochyłych),
- torakotomia.

3. Badania laboratoryjne:

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

Ocena rzadkich podtypów raka płaskonabłonkowego (np. podtyp małych komórek, bazaloidny) na podstawie materiału cytologicznego jest praktycznie niemożliwa. W przypadkach nisko dojrzałych raków płaskonabłonkowych istnieje konieczność zastosowania badań immunohistochemicznych w celu dokładnego określenia typu histologicznego.<sup>7</sup>

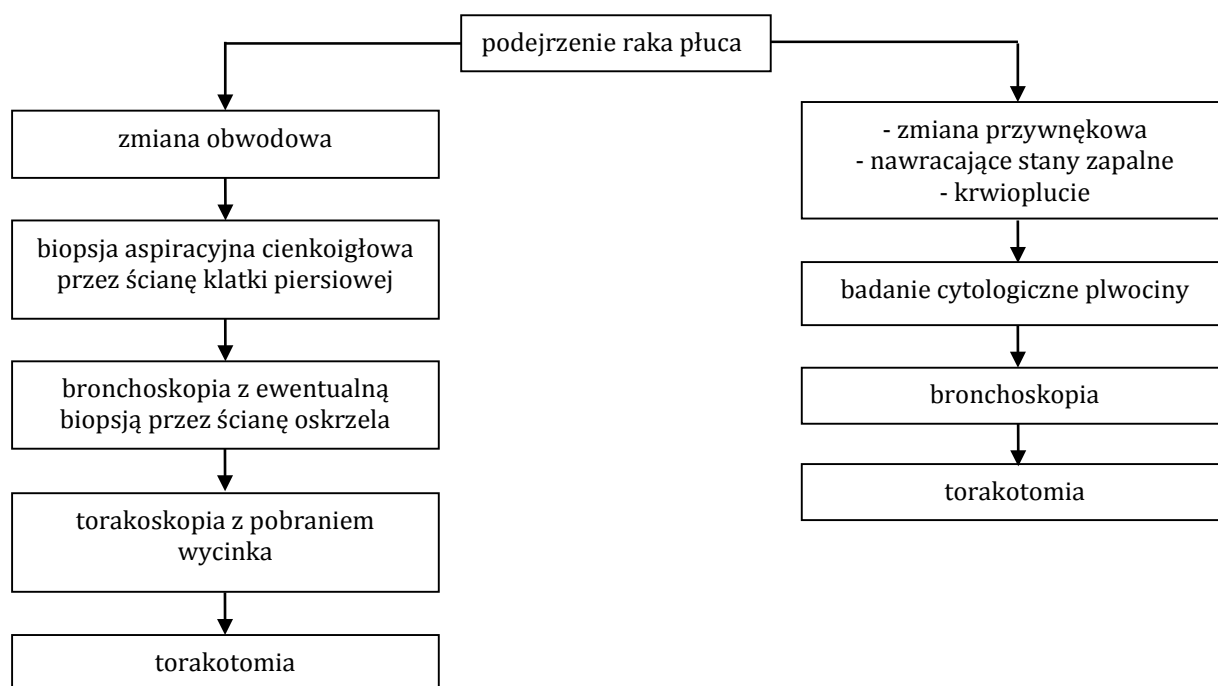
U chorych na raka płuca stwierdza się zwiększone stężenie szeregu markerów nowotworowych w surowicy, m.in.:

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

Kryteria rozpoznania<sup>5</sup>

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

Ryc. 20. Kolejność wykonywania badań diagnostycznych w rozpoznawaniu raka płuca.<sup>5</sup>



### Rozpoznanie różnicowe<sup>5</sup>

Guzy obwodowe wymagają różnicowania przede wszystkim z:

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

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

Powiększone węzły śródpiersiowe wymagają różnicowania z:

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

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

### Stopień zaawansowania nowotworu<sup>5,10</sup>

W celu ustalenia leczenia niezbędne jest ustalenie stopnia zaawansowania nowotworu.

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

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

**Tab. 26. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC/AJCC 2010).**<sup>5,10</sup>

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

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

Poszczególne zastawienia cech T, N i M grupuje się w stopnie zaawansowania.<sup>5,10</sup>

**Tab. 27. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC/AJCC 2010).**<sup>5,10</sup>

| Stopień     | Charakterystyka    |         |    |
|-------------|--------------------|---------|----|
| rak utajony | TX                 | N0      | M0 |
| 0           | Tis                | N0      | M0 |
| IA          | T1a, T1b           | N0      | M0 |
| IB          | T2a                | N0      | 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 | M1 |

Dodatkowo, na podstawie badania histologicznego ustala się stopień złośliwości nowotworu (cecha G, ang. *grade*).<sup>5</sup>

**Tab. 28. Stopnie złośliwości raka płuca.<sup>5</sup>**

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

## 2.10 Leczenie

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

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

4. Inne metody leczenia miejscowego:

- brachyterapia;
- fototerapia;
- elektrokoagulacja, krioterapia i laseroterapia;
- protezy wewnątrzskrzelowe (stenty);
- ablacja falami o częstotliwości radiowej (wewnątrzskrzelowo lub przez ścianę klatki piersiowej).

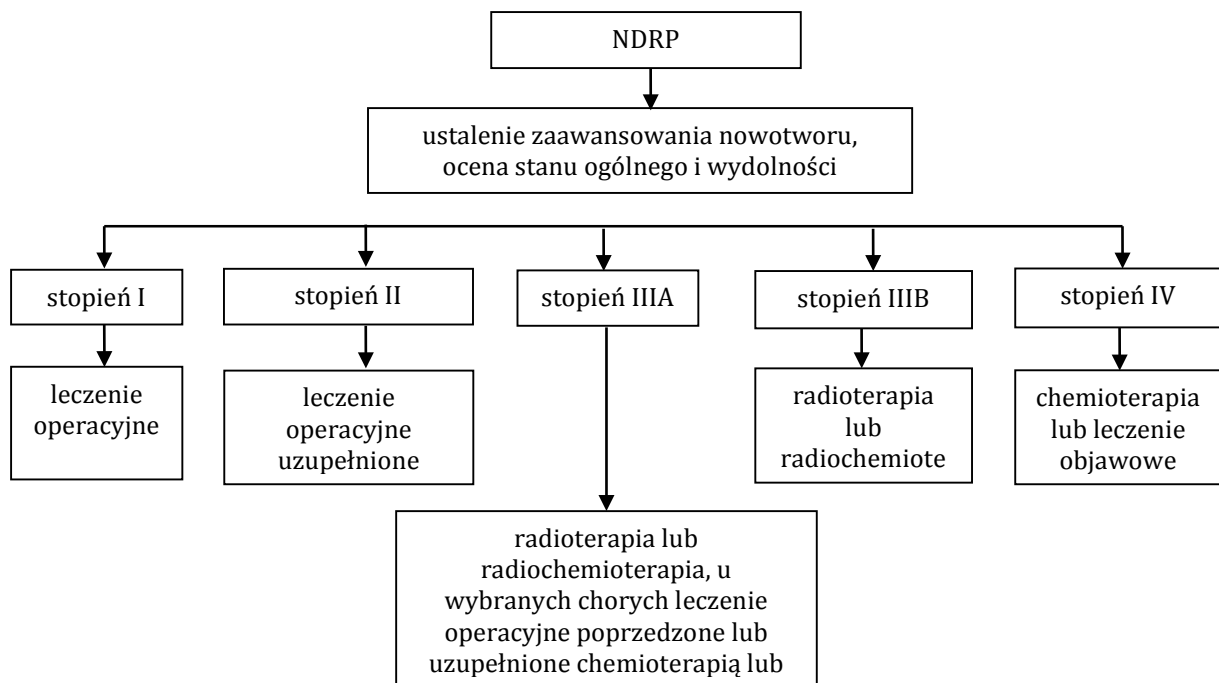
5. Chemioterapia:

- 3-4 cykle chemioterapii dwulekowej z udziałem cisplatyny (lek preferowany) lub karboplatyny w skojarzeniu z winorelbina, taksoidami (paklitaksel, docetaksel), gemcytabiną lub pemetreksedem;
- u części chorych w dobrym stanie ogólnym można rozważyć kontynuację leczenia.

6. Leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane) – patrz rozdz. 2.11:

- przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab, cetuksymab, ramucyrumab, niwolumab;
- EGFR-TKI – erlotynib, gefitynib, afatynib (u chorych z mutacją genu EGFR);
- inhibitory EML4-ALK - kryzotynib i cerytynib (u chorych z rearanżacjami genu ALK).

Ryc. 21. Metody leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania choroby.<sup>5</sup>



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



## 2.11 Wytyczne kliniczne

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

### 2.11.1 Polskie wytyczne kliniczne

#### 2.11.1.1 PTOK 2014

Poniżej przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania choroby zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 r. (aktualizacja 07.11.2014 r.).<sup>10</sup>

#### Stopień I-IIIa:

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

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

### Stopień IIIA i IIIB

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

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

### Stopień IV:

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

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

Bewacyzumab i cetuksymab nie są rekomendowane w leczeniu NDRP.

### 2.11.1.2 Zalecenia ekspertów 2014

Zgodnie z uaktualnionymi zaleceniami ekspertów z 2014 r.<sup>46</sup> u chorych z NDRP rekomendowane są następujące systemowe metody leczenia:

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

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

## 2.11.2 Zagraniczne wytyczne kliniczne

### 2.11.2.1 NCCN 2016

Poniżej przedstawiono wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) na 2016 r.<sup>47</sup> dotyczące leczenia NDRP.

Kategorie dotyczące poziomu dowodów:

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

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

#### NDRP stopnia I, II lub III

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

#### Terapia systemowa zaawansowanego lub przerzutowego NDRP

*Pacjenci z potwierdzoną mutacją genu EGFR:*

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

II linia: erlotynib, afatynib lub gefitynib, jeśli nie podawano wcześniej.

Progresja: I linia leczenia niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP.

*Pacjenci z rearanżacjami genu ALK:*

I linia: kryzotynib (kategoria 1).

II linia: kryzotynib, jeśli nie podawano wcześniej; cerytynib.

Progresja: I linia leczenia niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP.

*Pacjenci z wielkokomórkowym, gruczołowym lub bez określonego podtypu NDRP*

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

- 
- cisplatyna/pemetreksed oferuje większą skuteczność i mniejszą toksyczność w porównaniu do cisplatyna/gemcytabina;
  - schematy dwulekowe są preferowane, jednolekowe można stosować u wybranych chorych, natomiast trzylekowe zwiększają częstość odpowiedzi na leczenie, ale nie wydłużają przeżycia;
  - cisplatyna lub karboplatyna są skuteczne w skojarzeniu z paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną, etopozydem, winblastyną, winorelbina, pemetreksedem, nab-paklitakselem;
  - terapie z udziałem nowych leków lub nowe połączenia leków (np. gemcytabina/docetaksel, gemcytabina/winorelbina) w przypadku potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach klinicznych;
  - ocena odpowiedzi na leczenie po 1-2 cyklach, następnie po 2-4 cyklach.

Terapia podtrzymująca:

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

II linia:

- niwolumab (kategoria 1) lub pembrolizumab (u pacjentów z ekspersją PD-L1) preferowane;
- docetaksel (lepszy w porównaniu do winorelbiny lub ifosfamidu);
- pemetreksed (ma podobną skuteczność do docetakselu, ale mniejszą toksyczność);
- erlotynib (lepszy niż BSC);
- gemcytabina;
- ramucyrumab + docetaksel (wydłuża przeżycie w porównaniu do docetakselu).

III linia:

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

Dalsza progresja: BSC lub udział w badaniu klinicznym.

### *Pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP*

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

- cisplatyna/gemcytabina oferuje większą skuteczność i mniejszą toksyczność w porównaniu do cisplatyna/pemetreksed;
- schematy dwulekowe są preferowane, jednolekowe można stosować u wybranych chorych, natomiast trzylekowe zwiększają częstość odpowiedzi na leczenie, ale nie wydłużają przeżycia;
- cisplatyna lub karboplatyna są skuteczne w skojarzeniu z paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną, etopozydem, winblastyną, winorelbiną, pemetreksedem, nab-paklitakselem;
- terapię z udziałem nowych leków lub nowe połączenia leków (np. gemcytabina/docetaksel, gemcytabina/winorelbina) w przypadku potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach klinicznych;
- ocena odpowiedzi na leczenie po 1-2 cyklach, następnie po 2-4 cyklach.

Terapia podtrzymująca:

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

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

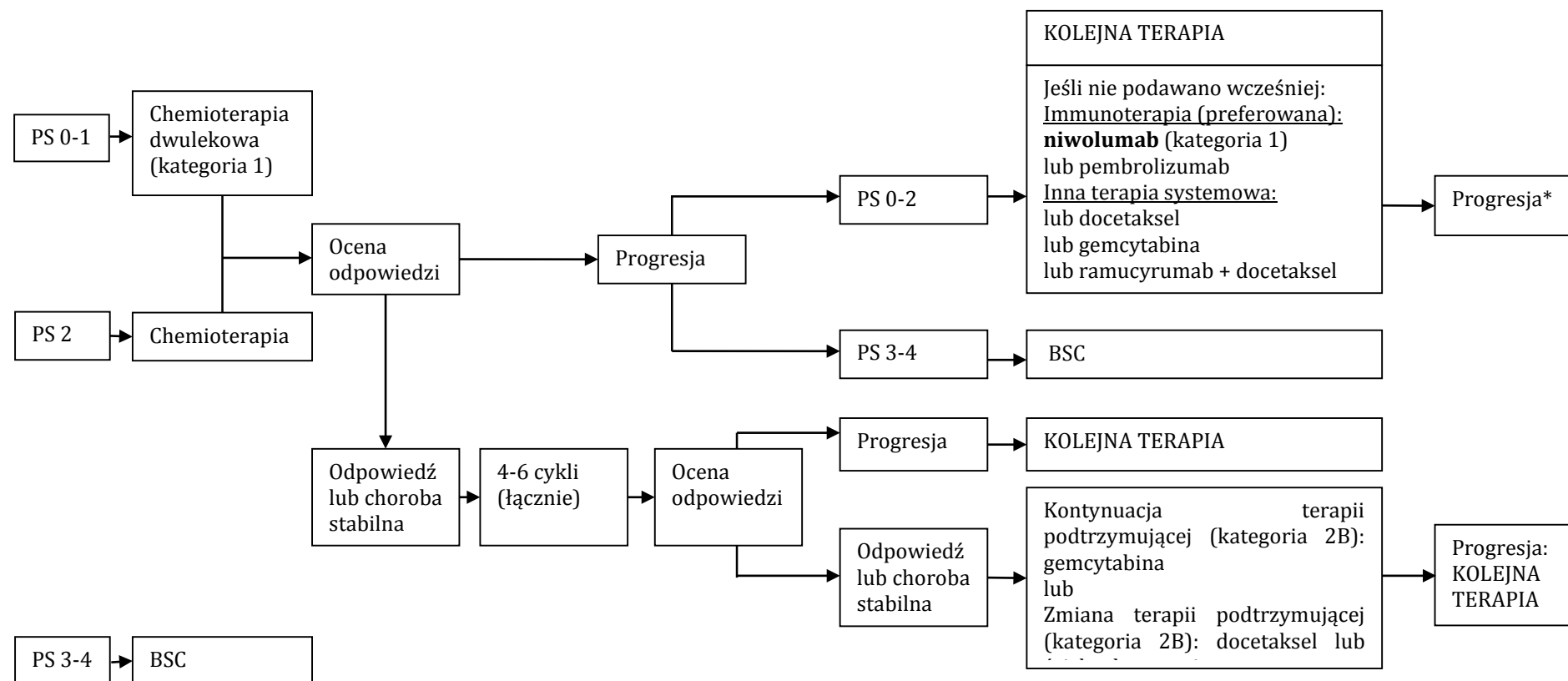
- niwolumab (kategoria 2B) lub pembrolizumab (u pacjentów z ekspersją PD-L1) preferowane;
- docetaksel (lepszy w porównaniu do winorelbiny lub ifosfamid);
- gemcytabina;
- ramucyrumab + docetaksel (wydłuża przeżycie w porównaniu do docetakselu).

III linia:

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

Dalsza progresja: BSC lub udział w badaniu klinicznym.

Ryc. 22. Leczenie płaskonabłonkowego NDRP zgodnie z wytycznymi NCCN 2016.



\* PS 0-2: niwolumab, pembrolizumab, docetaksel (kategoria 2B), gemcytabina (kategoria 2B) lub ramucyrumab + docetaksel (kategoria 2B), jeśli nie stosowano wcześniej.

\* PS 3-4: BSC. W przypadku dalszej progresji – BSC lub badania kliniczne.

BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*); PS – stopień sprawności (ang. *performance status*).



### 2.11.2.2 NICE 2015

Poniżej opracowano schemat leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w zależności od stopnia zaawansowania zgodnie z wytycznymi wydanymi przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) w latach 2005-2015, z czego główna publikacja pochodzi z 2011 r. (planowana aktualizacja - grudzień 2015).<sup>48</sup>

Miejscowo zaawansowany NDRP:

- zabieg chirurgiczny z zamiarem wyleczenia oraz dodatkowo u chorych z dobrym stopniem sprawności (0 lub 1 wg WHO) z NDRP w stadium T1-3 N1-2 M0 lub T2-3 N0 M0 i guzami powyżej 4 cm średnicy - chemioterapia adjuwantowa skojarzona z udziałem cisplatyny (chemioterapia neoadjuwantowa nie powinna być stosowana poza badaniami klinicznymi);
- radioterapia z zamiarem wyleczenia w przypadku chorych z NDRP stopnia I, II lub III oraz dobrym stopniem sprawności;
- chemioradioterapia w przypadku chorych z NDRP stopnia II lub III, dla których zabieg chirurgiczny jest nieodpowiedni;
- ablacja mikrofalowa i przezskórna o częstotliwości radiowej;<sup>49,50</sup>
- terapia fotodynamiczna w przypadku miejscowego nieoperacyjnego raka wewnątrzskrzelowego.<sup>51</sup>

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

- chemioterapia skojarzona leku III generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel lub winorelbina) z pochodną platyny (karboplatyna lub cisplatyna);
  - w przypadku braku tolerancji pochodnych platyny należy zastosować lek III generacji w monoterapii.<sup>48</sup>

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP - I linia terapii:

- afatynib, jeśli:
  - potwierdzono mutację genu EGFR,
  - nie stosowano uprzednio EGFR-TKI,
  - lek zostanie dostarczony po obniżonej cenie uzgodnionej w ramach *patient access scheme*;<sup>52</sup>
- erlotynib, jeśli:
  - potwierdzono mutację genu EGFR,
  - lek zostanie dostarczony po obniżonej cenie uzgodnionej w ramach *patient access scheme*;<sup>53</sup>
- gefitynib, jeśli:
  - potwierdzono mutację genu EGFR,
  - lek zostanie dostarczony po obniżonej cenie uzgodnionej w ramach *patient access scheme*;<sup>54</sup>

- 
- pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną, jeśli:
    - badanie histologiczne wskazuje na typ gruczołowy lub wielkokomórkowy NDRP;<sup>55</sup>
  - NICE nie może zalecić bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią z udziałem pochodnych platyny w I linii leczenia z nieoperowalnym zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym NDRP (z wyjątkiem raka z przewagą typu płaskonabłonkowego) z powodu braku wniosku złożonego przez podmiot odpowiedzialny leku;<sup>56</sup>
  - NICE nie może zalecić nab-paklitakselu w skojarzeniu z karboplatiną w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym NDRP, gdy zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia są nieodpowiednie, z powodu braku wniosku złożonego przez podmiot odpowiedzialny leku.<sup>57</sup>

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP – terapia podtrzymująca:

- pemetreksed w przypadku braku natychmiastowej progresji po chemioterapii z udziałem pochodnych platyny w skojarzeniu z gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem z wyjątkiem raka typu płaskonabłonkowego;<sup>58</sup>
- pemetreksed nie jest rekomendowany jako terapia podtrzymująca w przypadku braku natychmiastowej progresji po leczeniu pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną w I linii;<sup>59</sup>
- erlotynib nie jest rekomendowany jako terapia podtrzymująca u chorych ze stabilną chorobą po I linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny.<sup>60</sup>

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP – II linia terapii:

- nintedanib + docetaksel (gruczolakorak);<sup>61</sup>
- docetaksel w monoterapii;
- erlotynib jako alternatywa dla docetakselu tylko w przypadku, gdy koszty terapii będą równe kosztom terapii docetakselem:
  - erlotynib nie jest rekomendowany w II linii leczenia pacjentów, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania docetakselu oraz w III linii po chemioterapii docetakselem;<sup>62</sup>
- pemetreksed nie jest rekomendowany u pacjentów, którzy stosowali uprzednio chemioterapię;<sup>63</sup>
- kryzotynib nie jest rekomendowany zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, tj. u leczonych wcześniej dorosłych pacjentów z NDRP oraz rearanżacjami genu ALK;<sup>64</sup>
- NICE nie może zalecić gefitynibu w II linii leczenia NDRP z powodu braku wniosku złożonego przez podmiot odpowiedzialny leku.<sup>65</sup>

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

W wytycznych z 2011 roku nie uwzględniono niwolumabu, ponieważ lek ten jest obecnie w trakcie oceny NICE [ID811 – płaskonabłonkowy NDRP, ID900 - niepłaskonabłonkowy NDRP] – spodziewana data wydania rekomendacji to odpowiednio maj 2016 r. i wrzesień 2016 r.<sup>66,67</sup>

### 2.11.2.3 NCI 2015

Poniżej przedstawiono wytyczne *National Cancer Institute* (NCI) z 2015 r. (wersja dla lekarza i wersja dla pacjenta) dotyczące leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania choroby.<sup>68</sup>

Utajony NDRP:

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

NDRP stopnia 0 (rak *in situ*):

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

NDRP stopnia I:

- resekcja chirurgiczna,
- radioterapia zewnętrzna,
- chemioterapia lub radioterapia po resekcji chirurgicznej w ramach badania klinicznego,
- resekcja chirurgiczna, następnie chemoprewencja w ramach badania klinicznego,
- leczenie za pomocą endoskopu, np. terapia fotodynamiczna w ramach badania klinicznego.

NDRP stopnia II:

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

NDRP stopnia IIIA:

- resekcja chirurgiczna, następnie chemioterapia,
- chemioterapia, następnie resekcja chirurgiczna,
- resekcja chirurgiczna, następnie chemioradioterapia,
- resekcja chirurgiczna, następnie radioterapia,
- nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych,

- 
- w przypadku braku możliwości zastosowania resekcji chirurgicznej:
    - chemioradioterapia jednoczesna,
    - radioterapia zewnętrzna (u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni za pomocą terapii skojarzonej, jako terapia paliatywna w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia),
    - radioterapia wewnętrzna lub chirurgia laserowa, jako terapia paliatywna w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia,
    - nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych.

Guz Pancoasta:

- radioterapia,
- radioterapia, następnie resekcja chirurgiczna,
- chemioradioterapia jednoczesna, następnie resekcja chirurgiczna,
- resekcja chirurgiczna,
- nowe połączenia opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych.

NDRP stopnia IIIA z guzem w ścianie klatki piersiowej:

- resekcja chirurgiczna,
- resekcja chirurgiczna i radioterapia,
- radioterapia,
- chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią i/lub resekcją chirurgiczną,
- nowe połączenia opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych.

NDRP stopnia IIIB:

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

NDRP stopnia IV:

- chemioterapia skojarzona I linii:
  - cisplatyna lub karboplatyna w skojarzeniu z paklitakselem, gemcytabiną, docetakselem, winorelbina, irynotekanem lub pemetreksedem (przy wyborze należy uwzględnić typ histologiczny, wiek, choroby towarzyszące i stan sprawności);
- chemioterapia skojarzona z bewacyzumabem lub cetuksymabem;

- EGFR-TKI u pacjentów z mutacją genu EGFR (I linia),
- inhibitory EML4-ALK u pacjentów z translokacjami EML-ALK,
- terapia podtrzymująca po 4 cyklach chemioterapii skojarzonej I linii bez udziału pemetreksedu w skojarzeniu z pochodną platyny u chorych z chorobą stabilną i odpowiedzią na leczenie;
- wewnątrzskrzelowa terapia laserowa i/lub brachyterapia,
- radioterapia wiązkami zewnętrznymi (EBRT), jako terapia paliatywna w celu złagodzenia bólu i innych objawów oraz poprawy jakości życia,
- nowe leki i nowe połączenia opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych.

#### Nawrotowy NDRP:

- radioterapia paliatywna,
- chemioterapia lub inhibitory kinazy w monoterapii u pacjentów, którzy uprzednio stosowali chemioterapię z udziałem pochodnych platyny:
  - docetaksel, pemetreksed, erlotynib (po niepowodzeniu chemioterapii z udziałem platyny oraz docetakselu), gefitynib, kryzotynib (u pacjentów z translokacjami EML-ALK),
- EGFR-TKI u pacjentów z lub bez mutacji genu EGFR,
- inhibitory EML4-ALK u pacjentów z translokacjami EML-ALK,
- resekcja chirurgiczna pojedynczych przerzutów do mózgu dla ściśle wybranych pacjentów,
- terapia laserowa lub radioterapia śródmiąższowa w przypadku ognisk wewnątrzskrzelowych,
- chirurgia z promieniowaniem stereotaktycznym (dla ściśle wybranych pacjentów).

#### Do leków zatwierdzonych w Stanach Zjednoczonych w leczeniu NDRP należą:

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

#### 2.11.2.4 ESMO 2013-2014

Poniżej przedstawiono wytyczne *European Society of Medical Oncology* dotyczące leczenia NDRP opublikowane w latach 2013-2014.<sup>69,70</sup>

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

**Tab. 29. Poziomy dowodów (I-V) i stopnie zaleceń (A-D) wg ESMO.**

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

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

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

## Przerzutowy NDRP

### I linia leczenia:

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

### Terapia podtrzymująca:

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

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

II linia leczenia:

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

Kolejne linie leczenia:

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

#### **2.11.2.5 ASCO 2011-2015**

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

Lokalnie zaawansowany NDRP:<sup>71</sup>

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



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

#### Stopień IV<sup>72</sup>

##### I linia leczenia

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

##### II linia leczenia:

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

---

III linia leczenia:

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

#### **2.11.2.6 CCO 2005-2015**

Poniżej przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania opracowane przez *Cancer Care Ontario* w latach 2005-2014.

##### Resekcyjny NDRP stopnia II-III A:<sup>73</sup>

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

##### Resekcyjny NDRP stopnia III A z cechą N2:<sup>74</sup>

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

##### Nieresekcyjny NDRP stopnia III:<sup>75</sup>

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

##### Zaawansowany NDRP - chemioterapia systemowa I linii:<sup>76</sup>

- chemioterapia dwulekowa z udziałem cisplatyny (preferowana) lub karboplatyny oraz leku nowej generacji (np. docetaksel, gemcytabina);
- chemioterapia trzylekowa lub z udziałem większej liczby leków cytotoksycznych nie jest zalecana ze względu na zwiększoną toksyczność bez poprawy przeżycia;
- bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem karboplatyna+paklitaksel może być stosowany u pacjentów z dobrym stopniem sprawności (ECOG 0-1), bez przerzutów do mózgu, z NDRP innym niż płaskonabłonkowy, bez krwiotocznicy, z brakiem skazy krwotocznej i koagulopatii w historii;

- EGFR-TKI nie powinny być stosowane w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową poza badaniami klinicznymi;
- chemioterapia jednolekowa z udziałem leku nowej generacji może być stosowana u wybranych pacjentów, przy czym nie wykazano większej skuteczności gemcytabiny w porównaniu do BSC;
- chemioterapię należy stosować przez 4-6 cykli; paklitakselu w skojarzeniu z pochodną platyny nie należy stosować cotygodniowo;
- u pacjentów w wieku  $\geq 70$  lat należy zastosować chemioterapię jednolekową z udziałem leku nowej generacji lub chemioterapię dwulekową u chorych w dobrym stanie ogólnym; u pacjentów w wieku  $\geq 80$  lat decyzja o podaniu chemioterapii powinna być bardziej ostrożna z powodu braku danych.

#### EGFR-TKI:<sup>77</sup>

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

#### Terapia podtrzymująca:<sup>78</sup>

- pemetreksed u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP (pemetreksed u chorych z płaskonabłonkowym NDRP nie jest zalecany);
- EGFR-TKI, bez rekomendacji odnośnie wyboru pomiędzy erlotynibem i gefitynibem;
- brakuje dowodów wskazujących na zasadność stosowania docetakselu lub gemcytabiny jako chemioterapii podtrzymujących;
- u pacjentów, u których zastosowano przerwę po terapii I linii, leczenie II linii należy rozpocząć w przypadku wystąpienia progresji.

#### Terapia fotodynamiczna:<sup>79</sup>

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

---

### Brachyterapia:<sup>80</sup>

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

### Radioterapia:<sup>81</sup>

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

#### **2.11.2.7 CCO/ASCO 2007**

Poniżej przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące chemioterapii i radioterapii adjuwantowej u chorych z NDRP stopnia I-IIIa opracowane przez *Cancer Care Ontario* i *American Society of Clinical Oncology* w 2007 roku.<sup>82</sup>

#### Resekcyjny NDRP stopnia I-IIIa – chemioterapia adjuwantowa:

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

#### Resekcyjny NDRP stopnia I-IIIa – radioterapia adjuwantowa:

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

#### **2.11.3 Podsumowanie wytycznych klinicznych**

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

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2016 po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP rekomendowane są:

- docetaksel w monoterapii;

- niwolumab,
- pembrolizumab,
- gemcytabina,
- ramucyrumab + docetaksel.

Pozostałe rekomendowane w II linii leczenia leki mogą być stosowane u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP:

- pemetreksed - u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP,
- nintedanib + docetaksel - nintedanib u pacjentów z gruczolakorakiem,
- EGFR-TKI (erlotynib, gefitynib i afatynib) – u chorych z mutacją genu EGFR,
- inhibitory EML4-ALK (kryzotynib i cerytynib) - u pacjentów z rearanżacjami genu ALK.

Niwolumab w II linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP jest obecnie rekomendowany przez NCCN. Brak uwzględnienia leku w pozostałych wytycznych wynika z niedawnej rejestracji niwolumabu w analizowanym wskazaniu (2015 r.) – brak dostępności leku w czasie opracowywania wytycznych.

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

**Tab. 30. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących II linii leczenia NDRP.**

| Wytyczne  | PTOK | Ek-sperci | NCCN | NICE     | NCI | ESMO | ASCO | CCO |
|---|------|-----------|------|----------|-----|------|------|-----|
| Wszystkie typy histologiczne NDRP, w tym płaskonabłonkowy |      |           |      |          |     |      |      |     |
| niwolumab   | -    | -         | tak  | w toku   | -   | -    | -    | -   |
| pembrolizumab   | -    | -         | tak  | -        | -   | -    | -    | -   |
| docetaksel  | tak  | tak       | tak  | tak      | tak | tak  | tak  | -   |
| gemcytabina   | -    | -         | tak  | -        | -   | -    | -    | -   |
| ramucyrumab+ docetaksel                                   | -    | -         | tak  | -        | -   | -    | -    | -   |
| Wyłącznie niepłaskonabłonkowy NDRP                        |      |           |      |          |     |      |      |     |
| pemetreksed   | tak  | tak       | tak  | tak/nie* | tak | tak  | tak  | -   |
| nintedanib + docetaksel                                   | -    | -         | -    | tak      | -   | -    | -    | -   |
| erlotynib   | tak  | tak       | tak  | tak**    | tak | tak  | tak  | tak |
| gefitynib   | -    | tak       | tak  | nie      | tak | tak  | tak  | tak |
| afatynib  | -    | tak       | tak  | -        | tak | tak  | -    | nie |
| kryzotynib  | tak  | tak       | tak  | nie      | tak | tak  | -    | -   |
| cerytynib   | -    | -         | tak  | -        | tak | -    | -    | -   |

\* niezalecany u chorych, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po chemioterapii; \*\* jeśli nie można zastosować docetakselu.

---

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

## **2.12 Rekomendacje refundacyjne**

21 maja 2015 r. *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) wydał pozytywną opinię dla niwolumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych – decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu leku do obrotu została wydana 20 lipca 2015 r.<sup>83,84</sup>

Niwolumab w leczeniu przerzutowego płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z progresją w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii z udziałem platyny został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 4 marca 2015 r.<sup>85</sup> Ponadto, 9 października 2015 r. niwolumab uzyskał rejestrację FDA w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP.<sup>86</sup>

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

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

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>87</sup>

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

Niwolumab w leczeniu przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca po chemioterapii obecnie jest w trakcie oceny NICE: ID811 – płaskonabłonkowy NDRP, ID900 - niepłaskonabłonkowy NDRP – spodziewana data wydania rekomendacji to odpowiednio maj 2016 r. i wrzesień 2016 r.<sup>66,67</sup>

- Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium, Szkocja)

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>88</sup>

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

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>89</sup>

- Rekomendacja HAS (Haute Autorité de Santé, Francja)

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>90</sup>

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

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>91</sup>

- Rekomendacja PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia)

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>92</sup>

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

Nie odnaleziono rekomendacji.<sup>93</sup>

Nie odnaleziono rekomendacji lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, jedynie w przypadku NICE podano informację o trwającym procesie oceny leku. Brak zidentyfikowanych rekomendacji wynika z niedawnej rejestracji leku – niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską oraz FDA odpowiednio 20 lipca oraz 4 marca 2015 roku.

---

### 3 Interwencja

Niwolumab (Opdivo®) jest zarejestrowany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych oraz w monoterapii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych.<sup>4</sup> Ponadto, 9 października 2015 r. niwolumab uzyskał rejestrację FDA w leczeniu niepłaskonabłonkowego NDRP.<sup>86</sup>

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

Immunoonkologia stanowi obecnie obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. W powszechnej opinii uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach (np. w czerniaku i raku nerki), w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii. Dotychczasowe leczenie systemowe w zaawansowanych nowotworach było oparte na chemioterapii oraz leczeniu ukierunkowanym molekularnie. Klasyczna chemioterapia polega głównie na blokowaniu podziałów komórkowych, w tym mechanizmie identyfikacji i eliminacji komórek nowotworowych.

Leki ukierunkowane molekularnie działają natomiast na specyficzne punkty uchwytu (receptory, zmutowane białka sygnałowe, itd.) w patologicznie aktywnych szlakach proliferacyjnych, hamując w ten sposób selektywnie dzielące się klony komórek nowotworowych. W obu przypadkach dochodzi jednak, często bardzo szybko, do rozwoju oporności na leczenie i progresji nowotworu. Wynika to z faktu, że komórki nowotworowe są bardzo niestabilne genetycznie i bardzo szybko może dochodzić do kolejnych mutacji znoszących działanie leków cytostatycznych, zmieniających powinowactwo specyficznych punktów uchwytu dla leków ukierunkowanych molekularnie (oporność *in-pathway*) lub aktywujących alternatywne szlaki proliferacyjne (oporność *cross-pathway*).

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



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

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

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

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

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

## **3.1 Dane produktu**

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące niwolumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Opdivo®.<sup>3</sup>

**Tab. 31. Zestawienie danych dotyczących interwencji.**

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

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

### 3.2 Mechanizm działania

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

### 3.3 Zarejestrowane wskazania

#### *Czerniak*

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

#### *Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)*

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

### 3.4 Dawkowanie i sposób podania

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

### Dawkowanie

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

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

---

**Tab. 32. Zalecane modyfikacje leczenia niwolumabem.**

| Działania niepożądane   | Ciężkość  | Modyfikacja leczenia  |
|---|---|---|
| Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego                                 | Zapalenie płuc stopnia 2.   | Wstrzymać stosowanie niwolumabu do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.  |
|   | Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.  | Trwale odstawić niwolumab   |
| Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego                       | Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2. lub 3.   | Wstrzymać stosowanie niwolumabu do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.  |
|   | Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.  | Trwale odstawić niwolumab   |
| Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego                              | Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.       | Wstrzymać stosowanie niwolumabu do czasu kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.   |
|   | Zwiększenie aktywności AspAT, AlAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.  | Trwale odstawić niwolumab   |
| Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego | Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.   | Wstrzymać stosowanie niwolumabu do czasu kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.   |
|   | Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 4.  | Trwale odstawić niwolumab   |
| Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego                                 | Objawowe endokrynopatie (w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność przysadki, niewydolność kory nadnerczy i cukrzyca) | Wstrzymać podawanie niwolumabu do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować stosowanie niwolumabu wraz z hormonalną terapią zastępczą, do czasu kiedy nie występują objawy. |
| Wysypka pochodzenia immunologicznego  | Wysypka stopnia 3.  | Wstrzymać podawanie niwolumabu do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów   |
|   | Wysypka stopnia 4.  | Trwale odstawić niwolumab   |

---

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

Należy również trwale zaprzestać stosowania niwolumabu w przypadku działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia, lub w przypadku braku możliwości zredukowania dawki kortykosteroidów do 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku.

### Szczególne populacje

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

Niedrobnokomórkowy rak płuca - dane uzyskane od pacjentów powyżej 75 roku życia są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji.

#### *Zaburzenie czynności nerek*

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

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

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

### Sposób podawania

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

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

Całkowitą wymaganą dawkę niwolumabu można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub roztwór ten można rozcieńczyć nawet do stężenia 1 mg/ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

### 3.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 3.6 Przedawkowanie

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

### 3.7 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie niwolumabu jest najczęściej związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniej farmakoterapii lub po odstawieniu niwolumabu (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej).

Wyniki zebrane w dwóch badaniach 3 fazy dotyczących czerniaka (CA209066 i CA209037) wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były uczucie zmęczenia (33%), wysypka (20%), świąd (18%), biegunka (16%) i nudności (14%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopienia 1. lub 2.).

Wyniki zebrane w dwóch badaniach dotyczących płaskonabłonkowego NDRP (CA209017 i CA209063) wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów) były zmęczenie (33%), zmniejszenie łaknienia (15%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopień 1. lub 2.).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, zgodnie z największą częstością występowania, odnotowane w badaniach dotyczących czerniaka (n = 474; CA209037 i CA209066) lub w badaniach dotyczących płaskonabłonkowego NDRP (n=248; CA209017 and CA209063). Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do

---

<1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najlżejszych.



**Tab. 33. Działania niepożądane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i płaskonabłonkowym NDRP leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc.**

|  |  |
|--|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   |  |
| Często   | zakażenia górnych dróg oddechowych   |
| Niezbyt często   | zapalenie oskrzeli   |
| Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy) |  |
| Niezbyt często   | histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto)  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   |  |
| Często   | reakcja związana z wlewem dożylnym   |
| Niezbyt często   | reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość  |
| Zaburzenia endokrynologiczne   |  |
| Często   | niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, hiperglikemia  |
| Niezbyt często   | niewydolność nadnerczy, niedoczynność przysadki, zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy, kwasica ketonowa, cukrzyca   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  |  |
| Bardzo często  | zmniejszenie apetytu   |
| Często   | hiponatremia   |
| Zaburzenia układu nerwowego  |  |
| Często   | neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy  |
| Niezbyt często   | zespół Guillain-Barré, demielinizacja, zespół osłabienia mięśniowego, neuropatia pochodzenia autoimmunologicznego (w tym niedowład nerwu twarzowego i nerwu odwodzącego), polineuropatia |
| Zaburzenia oka   |  |
| Niezbyt często   | zapalenie błony naczyniowej oka  |
| Zaburzenia serca   |  |
| Niezbyt często   | arytmia (w tym arytmia komorowa) <sup>a</sup> , częstoskurcz   |
| Zaburzenia naczyniowe  |  |
| Często   | nadciśnienie   |
| Niezbyt często   | zapalenie naczyń   |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia       |  |
| Często   | zapalenie płuc, duszność, kaszel   |
| Niezbyt często   | nacieki w płucach  |
| Zaburzenia żołądka i jelit   |  |
| Bardzo często  | biegunka, nudności   |
| Często   | zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie, suchość w ustach  |
| Niezbyt często   | zapalenie trzustki, wrzód dwunastnicy  |

| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |   |
|---|---|
| Bardzo często                                     | wysypka <sup>b</sup> , świąd  |
| Często  | bielactwo, sucha skóra, rumień, łysienie  |
| Niezbyt często                                    | rumień wielopostaciowy, łuszczyca, trądzik różowaty, pokrzywka  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |   |
| Często  | bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>c</sup> , ból stawów  |
| Niezbyt często                                    | polimialgia reumatyczna   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |   |
| Niezbyt często                                    | kanalikowo-śródmiaższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       |   |
| Bardzo często                                     | uczucie zmęczenia   |
| Często  | gorączka, obrzęk, (w tym obrzęk obwodowy)   |
| Badania diagnostyczne                             |   |
| Bardzo często                                     | zwiększenie aktywności AspAT <sup>d</sup> , zwiększenie aktywności ALAT <sup>d</sup> , zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej <sup>d</sup> , zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej <sup>d</sup> , zwiększenie stężenia kreatyniny <sup>d</sup> , limfocytopenia <sup>d</sup> , małopłytkowość <sup>d</sup> , niedokrwistość <sup>d</sup> , hiperkalcemia <sup>d</sup> , hipokalcemia <sup>d</sup> , hiperkaliemia <sup>d</sup> , hipokaliemia <sup>d</sup> , hipomagnezemia <sup>d</sup> , hiponatremia <sup>d</sup> |
| Często  | zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, neutropenia <sup>d</sup> , zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych <sup>d</sup> , hipermagnezemia <sup>d</sup> , hipernatremia <sup>d</sup>  |

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

<sup>b</sup> Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry oraz złuszczone zapalenie skóry.

<sup>c</sup> Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn, bóle szczęki, bóle kręgosłupa.

<sup>d</sup> Częstość odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego. Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych” poniżej.

### Opis wybranych działań niepożądanych

---

Dane dotyczące poniższych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. w dwóch badaniach fazy 3 dotyczących czerniaka i w dwóch badaniach dotyczących NDRP.

#### *Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego*

W badaniach dotyczących czerniaka częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 2,3% (11/474). We wszystkich przypadkach nasilenie zaburzeń oceniono na stopnia 1. lub 2. Zaburzenia stopnia 2. stwierdzono u 1,7% (8/474) pacjentów.

Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: 0,8–5,1). Ośmiu pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), z medianą dawki początkowej 1,5 mg/kg mc. (zakres: 0,7–4,8), przez okres, którego mediana wynosiła 0,6 miesiąca (zakres: 0,1–1,0). Zaburzenia ustąpiły u 8 pacjentów (73%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 0,2–2,8).

W badaniach dotyczących płaskonabłonkowego NDRP częstość występowania zapalenia płuc, w tym śródmiąższowej choroby płuc, wynosiła 5,2% (13/248). Zdarzenia stopnia 2 i stopnia 3. wystąpiły odpowiednio u 2,8% (7/248) i 1,6% (4/248) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków zdarzeń stopnia 4. czy 5. W badaniu fazy 1. MDX1106-03 zapalenie płuc, w tym przypadek stopnia 4. u 1 pacjenta, opisano u 3/37 pacjentów (8,1%) z NDRP otrzymujących niwolumab w dawce 3 mg/kg mc.

Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 11,6 tygodnia (zakres: 2,6–85,1). Jedenaścioro pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), z medianą dawki początkowej 1,1 mg/kg mc. (zakres: 0,5–4,0), przez okres, którego mediana wynosiła 4,3 tygodnia (zakres: 0,6–13,1). Ośmiu pacjentów, w tym 4 pacjentów ze zdarzeniem stopnia 3., wymagało trwałego odstawienia niwolumabu z powodu zapalenia płuc. Zaburzenia ustąpiły u wszystkich 13 pacjentów, a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 3,9 tygodnia (zakres: 0,6–13,4).

#### *Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego*

W badaniach dotyczących czerniaka częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 16,5% (78/474). Zdarzenia stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 3,2: (15/474) i 1,3% (6/474) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 4. ani 5.

Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: 0,0–13,3). Siedmiu pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), z medianą dawki początkowej 1,0 mg/kg mc. (zakres: 0,6–4,7), przez okres, którego mediana wynosiła 1,1 miesiąca (zakres: 0,1–2,4). Dwóch pacjentów (0,4%) z zapaleniem jelita grubego stopnia 3. wymagało trwałego odstawienia

niwolumabu. Zaburzenia ustąpiły u 68 pacjentów (88%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 0,3 miesiąca (zakres: 0,0–12,5+); + oznacza obserwację cenzorowaną.

W badaniach dotyczących płaskonabłonkowego NDRP częstość występowania biegunki lub zapalenia jelita grubego wynosiła 9,3% (23/248). Zdarzenia stopnia 2 i stopnia 3. wystąpiły odpowiednio u 2% (5/248) i 1,6% (4/248) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 4. czy 5.

Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 5,6 tygodnia (zakres: 0,1–91,0). Trzech pacjentów, w tym 2 z przypadkiem stopnia 3., otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), z medianą dawki początkowej 0,6 mg/kg mc. (zakres: 0,4–1,3), przez okres, którego mediana wynosiła 2,0 tygodnie (zakres: 1,4–14,1). Jeden pacjent z biegunką stopnia 3. wymagał trwałego odstawienia niwolumabu. Zaburzenia ustąpiły u 19 pacjentów (83%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 2,0 tygodnie (zakres: 0,1–31,0).

#### *Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego*

W badaniach dotyczących czerniaka częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 6,8% (32/474). Zdarzenia stopnia 2, 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 0,8% (4/474), 1,5% (7/474) i 0,4% (2/474) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 5.

Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 0,5–14,0). Czterech pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), z medianą dawki początkowej 1,6 mg/kg mc. (zakres: 0,4–4,7), przez okres, którego mediana wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: 0,9–1,7). Sześciu pacjentów (1,3%), 4 z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby stopnia 3. i 2 stopnia 4., wymagało trwałego odstawienia niwolumabu. Zaburzenia ustąpiły u 26 pacjentów (81%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 0,7 miesiąca (zakres: 0,2–9,6+).

W badaniach dotyczących płaskonabłonkowego NDRP częstość występowania nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby wynosiła 1,2% (3/248). Zdarzenia stopnia 2 wystąpiły u 0,4% (1/248). W badaniach tych nie odnotowano przypadków stopnia 3.-5.

Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 25,1 tygodnia (zakres: 4,1–31,1). Żaden z pacjentów nie otrzymywał kortykosteroidów w dużej dawce. Jeden pacjent ze zwiększeniem aktywności transaminaz stopnia 2. wymagał trwałego odstawienia niwolumabu. Zaburzenia ustąpiły u 2 pacjentów (67%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 4,1 tygodnia (zakres: 2,9–22,3+); + oznacza obserwację cenzorowaną.

#### *Zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego*

W badaniach dotyczących czerniaka częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek wynosiła 1,9% (9/474). Zdarzenia stopnia 2. i 3. wystąpiły

---

odpowiednio u 0,2% (1/474) i 0,6% (3/474) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek stopnia 4. lub 5.

Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 3,5 miesiąca (zakres: 0,9–6,4). Czterech pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), z medianą dawki początkowej 1,3 mg/kg mc. (zakres: 0,7–2,1), przez okres, którego mediana wynosiła 0,5 miesiąca (zakres: 0,2–1,0). Zaburzenia ustąpiły u 7 pacjentów (78%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 1,25 miesiąca (zakres: 0,5–4,7+).

W badaniach dotyczących płaskonabłonkowego NDRP częstość występowania zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek wynosiła 3,2% (8/248). Zdarzenia stopnia 2 i stopnia 3. wystąpiły odpowiednio u 1,2% (3/248) i 0,4% (1/248) pacjentów. W badaniach tych nie odnotowano przypadków zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek stopnia 4. lub 5.

Mediana czasu do wystąpienia wynosiła 10,5 tygodnia (zakres: 2,1–27,0). Dwóch pacjentów, w tym jeden pacjent z kanalikowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek stopnia 3., otrzymało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), z medianą dawki początkowej 0,8 mg/kg mc. (zakres: 0,5–1,2), przez okres, którego mediana wynosiła 5,3 tygodnia (zakres: 0,9–9,7). Zaburzenia ustąpiły u 5 pacjentów (71%), w tym w przypadku stopnia 3., a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 0,7–37,6+); + oznacza obserwację cenzorowaną.

#### *Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego*

W badaniach dotyczących czerniaka częstość występowania chorób tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy lub nadczynności tarczycy, wynosiła 7,6% (36/474). Choroby tarczycy stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 4,2% (20/474) i 0,2% (1/474) pacjentów. Niedoczynność przysadki (stopnia 3.), niewydolność kory nadnerczy (stopnia 2.), cukrzyca (stopnia 2.) i cukrzycowa kwasica ketonowa (stopnia 3.) wystąpiły każda u 1 pacjenta (każda 0,2%).

Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 2,4 miesiąca (zakres: 0,8–10,8). Dwóch pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), w dawce początkowej 0,7 mg/kg mc. oraz 1,3 mg/kg mc. odpowiednio przez 0,4 miesiąca oraz 0,7 miesiąca. Zaburzenia ustąpiły u 18 pacjentów (45%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 6,4 mies. (0,2–15,4+).

W badaniach dotyczących płaskonabłonkowego NDRP częstość występowania chorób tarczycy, w tym niedoczynności lub zapalenia tarczycy, wynosiła 4,4% (11/248). Zdarzenia stopnia 2. wystąpiły u 3,6% (9/248) pacjentów. Nie odnotowano zaburzeń tarczycy stopnia 3.-5. Częstość występowania niewydolności nadnerczy wynosiła 0,4% (1/248; stopnia 3.). W badaniach tych nie stwierdzono niedoczynności przysadki, cukrzycy i cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Mediana czasu do wystąpienia tych endokrynopatii wynosiła 17,8 tygodnia (zakres: 6,1-33,1). Troje pacjentów, w tym jeden pacjent z niewydolnością nadnerczy stopnia 3., otrzymało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), z medianą dawki początkowej 1,1 mg/kg mc. (zakres: 0,5-1,3), przez okres, którego mediana wynosiła 2,7 tygodnia (zakres: 0,6-4,6). Jeden pacjent ze zdarzeniem stopnia 3 wymagał trwałego odstawienia niwolumabu. Zaburzenia ustąpiły u 6 pacjentów (50%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 20,6 tygodnia (0,4-47,6+); + oznacza obserwację cenzorowaną.

#### *Wysypka pochodzenia immunologicznego*

W badaniach dotyczących czerniaka częstość występowania wysypki wyniosła 36,1% (171/474). Przypadki wysypki stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 6,1% (29/474) i 0,8% (4/474) pacjentów. W badaniach tych nie zgłoszono żadnego przypadku stopnia 4. lub 5.

Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: 0,0–13,1). Dwóch pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (w dawce równoważnej co najmniej 40 mg prednizonu), w dawce początkowej 0,7 mg/kg mc. oraz 0,9 mg/kg mc. odpowiednio przez 0,5 miesiąca oraz 0,1 miesiąca. Zaburzenia ustąpiły u 87 pacjentów (51%), a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 4,6 miesiąca (0,0–19,1+).

W badaniach dotyczących płaskonabłonkowego NDRP częstość występowania wysypki wyniosła 12,1% (30/248). Przypadki wysypki stopnia 2. i 3. wystąpiły odpowiednio u 1,6% (4/248) i 0,8% (2/248) pacjentów. W badaniach tych nie zgłoszono żadnego przypadku stopnia 4. lub 5.

Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 8,1 tygodnia (zakres: 0,3-51,9). Żaden z pacjentów nie otrzymywał dużych dawek kortykosteroidów. Dwóch pacjentów (jeden z wysypką stopnia 2. i jeden z wysypką stopnia 3.) wymagało trwałego odstawienia niwolumabu. Zaburzenia ustąpiły u 24 pacjentów (83%), w tym u 2 pacjentów z przypadkiem stopnia 3, a mediana czasu do ich ustąpienia wynosiła 5,7 tygodnia (0,0–46,9+); + oznacza obserwację cenzorowaną.

#### *Reakcje na wlew*

W badaniach dotyczących czerniaka częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wyniosła 5,3% (25/474), w tym u 1 pacjenta wystąpiła reakcja stopnia 3. (0,2%).

W badaniach dotyczących płaskonabłonkowego NDRP częstość występowania nadwrażliwości/reakcji na wlew wyniosła 1,6% (4/248). Reakcję anafilaktyczną stopnia 3. obserwowano u 1 pacjenta, podobnie jak nadwrażliwość stopnia 4.; oba te przypadki doprowadziły do przerwania badania i ustąpiły po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

---

### *Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych*

W badaniach dotyczących czerniaka odsetki pacjentów, u których nastąpiła zmiana wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., były następujące: 4,6% w przypadku niedokrwistości (wszystkie stopnia 3.), 0,2% dla małopłytkowości, 7% dla limfocytopenii, 0,9% w przypadku neutropenii, 2,4% w przypadku zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej, 3,3% w przypadku zwiększenia aktywności AspAT, 2,4% w przypadku zwiększenia aktywności AlAT, 1,5% w przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej oraz 0,9% w przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny.

W badaniach dotyczących płaskonabłonkowego NDRP odsetki pacjentów, u których nastąpiła zmiana wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego do nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., były następujące: 13,2% w przypadku zmniejszenia liczby limfocytów, 9% w przypadku hiponatremii, 2,9% w przypadku hiperkalcemii i hiperkaliemii, 2,5% w przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny (we wszystkich przypadkach stopienia 3.), 2,0% w przypadku hipokaliemii, 1,6% w przypadku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych, 1,3% w przypadku hipomagnezemii, 1,2% w przypadku hipokalcemii, 0,8% w przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej i 0,4% w przypadku zwiększenia aktywności AspAT, zmniejszenia liczby płytek krwi, hipermagnezemii i hipernatremii. Nie obserwowano pogorszenia do stopnia 3. lub 4. zwiększenia aktywności AlAT, zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej i zwiększonego stężenia kreatyniny.

W badaniu CA209017, hiperkalcemia występowała częściej w grupie niwolumabu (31/130, 24%) niż w grupie docetakselu (9/124, 7%). Dokładna przyczyna jest nieznana. Chociaż w badaniu CA209017 nie stwierdzono nadczynności przytarczyc można rozważać nadczynność przytarczyc pochodzenia immunologicznego w szczególności, jeśli związana jest z hipofosfatemią (którą stwierdzono w tym badaniu u 6 pacjentów z hiperkalcemią).

### *Immunogenność*

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia reakcji immunologicznej na niwolumab. Spośród 479 pacjentów leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie zbadanych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko produktowi, u 51 (10,3%) pacjentów stwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko produktowi stosując metodę elektrochemiluminescencji. Tylko 4 pacjentów (0,8%) zostało określonych jako trwale pozytywni. Przeciwciała neutralizujące wykryto tylko w 5 próbkach (1,0%) spośród próbek, w których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko produktowi. Nie ma dowodów na zmianę profilu farmakokinetycznego lub profilu toksyczności związaną z obecnością przeciwciał przeciwko produktowi.



### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

---

#### 4 Opis proponowanego programu lekowego

[Redacted text block]

| [Redacted text] | [Redacted text] | [Redacted text] |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| [Redacted text] | [Redacted text] | [Redacted text] |

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



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



|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]</p> |  |  |
|---|--|--|

|                   |  |  |
|-------------------|--|--|
| <p>[REDACTED]</p> |  |  |
|-------------------|--|--|



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

---

## 5 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.<sup>94</sup>

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

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

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”<sup>2</sup>

Przy wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla niwolumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, a także wytyczne postępowania terapeutycznego.

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

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

- docetaksel w monoterapii;
- niwolumab,
- pembrolizumab,
- gemcytabina,
- ramucyrumab + docetaksel.

Pembrolizumab nie został dotychczas zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP, obecnie wskazany jest jedynie w leczeniu czerniaka.<sup>95</sup>

Gemcytabina w II linii leczenia NDRP została wskazana wyłącznie w wytycznych NCCN 2016 i pod warunkiem, że nie była stosowana wcześniej. W pozostałych wytycznych gemcytabina rekomendowana jest jako chemioterapia I linii w skojarzeniu z pochodną platyny, co jest powszechną praktyką kliniczną w Polsce - lek nie stanowi odpowiedniego komparatora dla niwolumabu.

Ramucyrumab na terenie Unii Europejskiej zarejestrowany jest wyłącznie w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego.<sup>96</sup>

Docetaksel w wytycznych klinicznych zalecany jest niezależnie od typu histologicznego NDRP (w tym w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP - NCCN 2016) oraz jest finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca w ramach katalogu C (załącznik C19). Docetaksel to lek cytostatyczny dostępny na rynku od lat 90-tych ubiegłego wieku w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym m.in. raka piersi, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi oraz NDRP. Jest to obecnie jedyny dostępny w Polsce w II linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP lek, w związku z czym stanowi jedyny odpowiedni komparator dla niwolumabu w docelowej populacji chorych w warunkach polskich.

W związku z powyższym, **aktualnie w Polsce nie ma dostępu do żadnej nowoczesnej opcji terapeutycznej w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP**, podczas gdy leczenie raków gruczołowych, wielkokomórkowych i bez ustalonego podtypu jest refundowane od dawna w ramach programów lekowych za pomocą erlotynibu, gefitynibu i pemetreksedu (od 1 lipca 2012 r.) oraz afatynibu (od 1 listopada 2014 r.), a wcześniej leki te (z wyjątkiem afatynibu) dostępne były w ramach chemioterapii niestandardowej.

## 5.1 Docetaksel

### 5.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące docetakselu. Dane dotyczące komparatora opracowano na przykładzie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Docetaxel Kabi.<sup>97</sup>

Tab. 34. Zestawienie danych dotyczących komparatora.<sup>97</sup>

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Nazwa międzynarodowa       | docetaxel   |
| Nazwa handlowa             | Docetaxel Kabi  |
| Grupa farmakoterapeutyczna | leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego; taksany |
| Kod ATC                    | L01CD02   |
| Postać                     | koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  |

|  |  |
|--|--|
| Dawka  | 1 ml koncentratu zawiera 20 mg docetakselu   |
| Data dopuszczenia do obrotu  | 22.05.2012 r.  |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej | EU/1/12/770/004  |
| Podmiot odpowiedzialny   | Fresenius Kabi Oncology Plc.<br>Lion Court, Farnham Road<br>Bordon, Hampshire, GU35 0NF<br>Wielka Brytania |

### 5.1.2 Mechanizm działania

Docetaksel jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

### 5.1.3 Zarejestrowane wskazania

Niedrobnokomórkowy rak płuca:

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

Pozostałe wskazania rejestracyjne:

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

### 5.1.4 Dawkowanie

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

### Zalecana dawka

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

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

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii, zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 30 - 60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m<sup>2</sup> pc. docetakselu w monoterapii.

### Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi  $\geq 1500$  komórek/mm<sup>3</sup>. U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów  $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup> przez okres dłuższy niż 1 tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m<sup>2</sup> pc. do 75 mg/m<sup>2</sup> pc. i (lub) z 75 mg/m<sup>2</sup> pc. do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki docetakselu do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

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

#### **5.1.5 Przeciwwskazania**

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

#### **5.1.6 Przedawkowanie**

Istnieje kilka doniesień o przedawkowaniu. Nie jest znane antidotum na docetaksel w przypadku jego przedawkowania. Po przedawkowaniu pacjent powinien przebywać na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne kontrolowanie czynności życiowych. W przypadku przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku rozpoznania przedawkowania docetakselu należy najszybciej jak to możliwe podać pacjentowi produkt G-CSF. W przypadku potrzeby należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

#### **5.1.7 Działania niepożądane**

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

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

**Tab. 35. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca.**

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

### Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

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

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

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

---

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

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Były opisywane przypadki występowania wstrząsu anafilaktycznego, czasami zakończone zgonem.

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

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

#### *Zaburzenia oka*

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

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

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

#### *Zaburzenia serca*

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania zawału mięśnia sercowego.

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych.

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

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

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

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



### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

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

### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

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

### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

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

### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

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

### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

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

---

## 6 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).<sup>98</sup> W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. **Poprawa przeżycia jest głównym celem leczenia chorych z NDRP i w wielu przypadkach przeżycie całkowite (OS) powinno stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy.** Jeśli schemat leczenia będzie dobrze tolerowany, PFS może odzwierciedlać odpowiedni stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku, zwłaszcza potwierdzony wynikami HRQoL/PRO. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.<sup>99</sup>

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:<sup>100</sup>

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

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

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji<sup>2</sup>, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

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

Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

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

---

\*Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

- 
- punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*), w tym jakość życia i odsetek pacjentów ze związanymi z chorobą objawami progresji mierzonymi w skali LCSS (skala objawów raka płuc, ang. *Lung Cancer Symptom Scale*);
  - skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 w tkance guza.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów łącznie
- hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów
- pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów.

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

## 7 Dotychczasowa ocena AOTMiT

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

- **erlotynib jest rekomendowany warunkowo** w I i II linii leczenia NDRP u chorych z mutacją genu EGFR;
- **gefitynib jest rekomendowany** w I linii oraz **nierekomendowany** w II linii leczenia NDRP u chorych z mutacją genu EGFR;
- **afatynib jest rekomendowany warunkowo** w I linii leczenia NDRP u chorych z mutacją genu EGFR;
- **kryzotynib jest nierekomendowany** w leczeniu NDRP u chorych rearanżacjami genu ALK;
- **pemetreksed jest rekomendowany** w I i II linii leczenia NDRP oraz nierekomendowany jako terapia podtrzymująca po chemioterapii I linii;
- **docetaksel jest rekomendowany** w II linii oraz nierekomendowany w I linii leczenia NDRP.<sup>87</sup>

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

- **erlotynib** pod warunkiem obniżenia ceny leku – obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.6.;
- **pemetreksed** - obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.6.;
- **docetaksel** - obecnie finansowany w ramach katalogu C.<sup>104</sup>

Zgodnie z rekomendacjami AOTMiT dostępne w ramach programów lekowych EGFR-TKI, tj. erlotynib, gefitynib i afatynib nie są efektywne kosztowo – zazwyczaj wydawano rekomendacje pozytywne, pod warunkiem obniżenia ceny leków – patrz tabela poniżej.<sup>87,104</sup> Zgodnie z rekomendacjami AOTMiT pemetreksed spełnia kryterium efektywności kosztowej w I i II linii leczenia NDRP, natomiast docetaksel – jedynie w II linii leczenia (patrz tabela poniżej).<sup>104</sup>

Pomimo warunkowych rekomendacji AOTMiT dla **erlotynibu** i **afatynibu** oraz dwukrotnie wydanej negatywnej rekomendacji AOTMiT dla **gefitynibu** w II linii leczenia NDRP - erlotynib, gefitynib i afatynib **weszły do wykazu leków refundowanych**.<sup>87,104</sup>

Jedynie w przypadku pemetreksedu w terapii podtrzymującej oraz kryzotynibu w leczeniu chorych z NDRP ALK-dodatnim decyzja MZ o niefinansowaniu wymienionych leków w analizowanych wskazaniach jest spójna z negatywną rekomendacją AOTMiT.<sup>87,104</sup>

Nie zidentyfikowano żadnej rekomendacji dla płaskonabłonkowego NDRP wydanej przez AOTMiT.<sup>87</sup>

Nie zidentyfikowano żadnej rekomendacji dla niwolumabu wydanej przez AOTMiT.<sup>87</sup>

**Tab. 36. Efektywność kosztowa leków stosowanych obecnie w leczeniu NDRP w ramach programów lekowych.<sup>87,104</sup>**

| Lek   | SRP  | RP  | Rekomendacja  | Kosztowa efektywność     | Refundacja                 |
|---|--|---|---|--------------------------|----------------------------|
| erlotynib<br>I i II linia (podtyp wielkokomórkowy lub bez ustalonego podtypu) | SRP nr 93-95/2015 z dnia 22 czerwca 2015 r.        | RP nr 55/2015 z dnia 22 czerwca 2015 r.       | pozytywna warunkowa (obniżenie ceny, ocena wyników zdrowotnych po 2 latach) | <b>brak opłacalności</b> | tak                        |
| pemetreksed<br>leczenie podtrzymujące   | SRP nr 298-299/2014 z dnia 13 października 2014 r. | RP nr 227/2014 z dnia 13 października 2014 r. | negatywna   | <b>brak opłacalności</b> | nie                        |
| afatynib<br>I linia   | SRP nr 161-163/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.       | RP nr 139/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r.       | pozytywna warunkowa (obniżenie ceny)  | <b>brak opłacalności</b> | <b>tak (program B.63.)</b> |
| gefitynib<br>II linia   | SRP nr 182/2013 z dnia 9 września 2013 r.          | RP nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r.      | negatywna*  | <b>brak opłacalności</b> | <b>tak (program B.6.)</b>  |
| kryzotynib  | SRP nr 180-181/2013 z dnia 9 września 2013 r.      | RP nr 114/2013 z dnia 9 września 2013 r.      | negatywna   | <b>brak opłacalności</b> | nie                        |
| erlotynib<br>I linia  | SRP nr 102-104/2012 z dnia 30 października 2012 r. | RP nr 92-94 z dnia 30 października 2012 r.    | pozytywna warunkowa (obniżenie ceny)  | <b>brak opłacalności</b> | <b>tak (program B.6.)</b>  |
| docetaksel<br>I linia   | SRK nr 42/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.            | RP nr 31/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.        | negatywna   | <b>brak opłacalności</b> | <b>tak (katalog C)</b>     |

| Lek                                   | SRP                                     | RP                                     | Rekomendacja   | Kosztowa efektywność  | Refundacja  |
|---------------------------------------|---|--|--|---|---|
| docetaksel<br>II linia                | SRK nr 43/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. | RP nr 32/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. | pozytywna<br>(przeniesienie z katalogu chemioterapii do programu lekowego) | opłacalny   | tak (katalog C)   |
| pemetreksed<br>I linia                | SRK nr 44/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. | RP nr 33/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. | pozytywna<br>(przeniesienie z katalogu chemioterapii do programu lekowego) | rak wielkokomórkowy:<br>ICER=37 tys. PLN/LYG,<br>ICUR=80 tys. PLN/QALY<br><br>rak gruczołowy: ICER=110 tys. PLN/LYG<br><br>rak niepłaskonabłonkowy:<br>ICER>187 tys. PLN/LYG,<br>ICUR>354 tys. PLN/QALY | <b>tak (program B.6.)</b><br><br><b>tak (program B.6.)</b><br><br>nie |
| pemetreksed<br>II linia               | SRK nr 45/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. | RP nr 34/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. | pozytywna<br>(przeniesienie z katalogu chemioterapii do programu lekowego) | ICER=50,83 tys. PLN/LYG<br>ICUR=89,55 tys. PLN/QALY   | <b>tak (program B.6.)</b>   |
| pemetreksed<br>leczenie podtrzymujące | SRK nr 46/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. | RP nr 35/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. | negatywna  | ICER=160 tys. PLN/LYG<br>ICUR=250 tys. PLN/QALY   | nie   |
| erlotynib<br>II linia                 | SRK nr 47/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. | RP nr 36/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. | pozytywna<br>(przeniesienie z katalogu chemioterapii do programu lekowego) | erlotynib dominuje nad pemetreksedem i docetakselem   | <b>tak (program B.6.)</b>   |

| Lek                     | SRP  | RP                                      | Rekomendacja | Kosztowa efektywność  | Refundacja                                 |
|-------------------------|--|---|--------------|---|--|
| gefitynib<br>I linia    | SRK nr 48/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.            | RP nr 37/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.  | pozytywna    | <b>&gt;200 tys. PLN</b>                                       | <b>tak (program B.6.)</b>                  |
| gefitynib<br>II linia   | SRK nr 49/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.            | RP nr 38/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.  | negatywna    | <b>&gt;300 tys. PLN</b>                                       | <b>tak (program B.6.)</b>                  |
| pemetreksed<br>II linia | SRK nr 63/19/2010 z dnia 7 września 2010 r.        | RP nr 31/2010 z dnia 7 września 2010 r. | pozytywna    | <b>ICER=98 tys. PLN/LYG</b><br><b>ICUR=175 tys. PLN/QALY</b>  | <b>tak (program B.6.)</b>                  |
| erlotynib               | Uchwała RK nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. |   | negatywna    | <b>ICER=270 tys. PLN/LYG</b><br><b>ICUR=630 tys. PLN/QALY</b> | <b>tak (wówczas katalog chemioterapii)</b> |

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



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



|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

---

## **9 Aktualny status finansowania ze środków publicznych**

Niwolumab (Opdivo®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.<sup>104</sup> Lek znajduje się obecnie w procesie refundacyjnym w leczeniu czerniaka.<sup>105</sup>

Docetaksel aktualnie finansowany jest w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach grupy limitowej 1013.0, Docetaxelum i jest wydawany pacjentom bezpłatnie.<sup>104</sup>

**Tab. 38. Preparaty docetakselu dostępne w ramach katalogu C wykazu leków refundowanych.<sup>104</sup>**

| Nazwa, postać i dawka leku  | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu, PLN | Cena hurtowa brutto, PLN | Wysokość limitu finansowania, PLN | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN |
|---|----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------|---|
| Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml         | 1 fiol.a 1 ml        | 71,28                    | 74,84                    | 74,84                             | bezpłatne          | 0                                       |
| Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml         | 1 fiol.a 4 ml        | 147,96                   | 155,36                   | 155,36                            | bezpłatne          | 0                                       |
| Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml         | 1 fiol.a 7 ml        | 1474,29                  | 1548                     | 1548                              | bezpłatne          | 0                                       |
| Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.a 2 ml        | 237,6                    | 249,48                   | 221,14                            | bezpłatne          | 0                                       |
| Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.a 8 ml        | 972                      | 1020,6                   | 884,57                            | bezpłatne          | 0                                       |
| Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.a 16 ml       | 1047,6                   | 1099,98                  | 1099,98                           | bezpłatne          | 0                                       |
| Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml  | 1 fiol.a 1 ml        | 54                       | 56,7                     | 56,7                              | bezpłatne          | 0                                       |
| Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml  | 1 fiol.a 4 ml        | 147,96                   | 155,36                   | 155,36                            | bezpłatne          | 0                                       |
| Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml  | 1 fiol.a 8 ml        | 295,92                   | 310,72                   | 310,72                            | bezpłatne          | 0                                       |
| Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.a 2 ml        | 59,4                     | 62,37                    | 62,37                             | bezpłatne          | 0                                       |
| Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.a 8 ml        | 237,6                    | 249,48                   | 249,48                            | bezpłatne          | 0                                       |

|   |                |        |        |        |               |   |
|---|----------------|--------|--------|--------|---------------|---|
| Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml   | 1 fiol.a 16 ml | 475,2  | 498,96 | 498,96 | bezpłatn<br>e | 0 |
| Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml     | 1 fiol.po 4 ml | 147,96 | 155,36 | 155,36 | bezpłatn<br>e | 0 |
| Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml    | 1 fiol.po 6 ml | 221,94 | 233,04 | 233,04 | bezpłatn<br>e | 0 |
| Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml    | 1 fiol.po 8 ml | 295,92 | 310,72 | 310,72 | bezpłatn<br>e | 0 |
| Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml    | 1 fiol.po 9 ml | 332,91 | 349,56 | 349,56 | bezpłatn<br>e | 0 |
| Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml      | 1 fiol.po 1 ml | 54     | 56,7   | 56,7   | bezpłatn<br>e | 0 |
| Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.a 8 ml  | 453,6  | 476,28 | 476,28 | bezpłatn<br>e | 0 |
| Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.a 1 ml  | 59,4   | 62,37  | 62,37  | bezpłatn<br>e | 0 |
| Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.a 4 ml  | 147,96 | 155,36 | 155,36 | bezpłatn<br>e | 0 |

---

## 10 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla dostępnej prezentacji leku: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml.<sup>3</sup>

- 1) **Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do niwolumabu** - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.<sup>106</sup>
- 2) **Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do niwolumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.<sup>106</sup>

Preparat Opdivo® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.<sup>106</sup>

W Analizie klinicznej<sup>107</sup> wykazano, że stosowanie niwolumabu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanego docetakselu – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.<sup>106</sup>

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej<sup>107</sup> (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.**

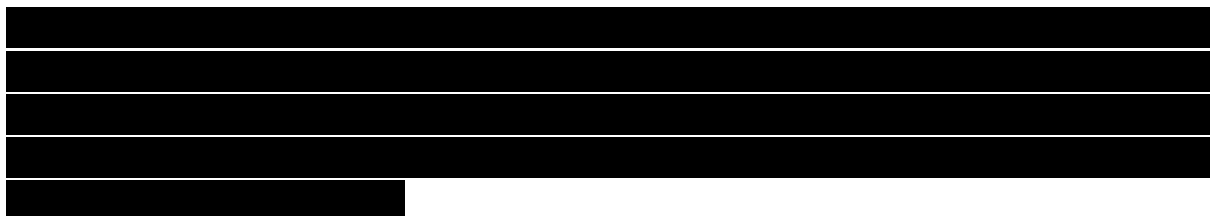
Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.<sup>106</sup>



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

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”<sup>106</sup>

**Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższość niwolumabu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (docetaksel, patrz. Analiza kliniczna<sup>107</sup>), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.**



**Tab. 39. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).**

| Zawartość opakowania | Cena zbytu netto, PLN | Urzędowa cena zbytu, PLN* | Cena hurtowa brutto, PLN** | Wysokość limitu finansowania | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|----------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 1 fiol.a 4 ml        | ██████                | ██████                    | ██████                     | ██████                       | ██████                             |
| 1 fiol.a 10 ml       | ██████                | ██████                    | ██████                     | ██████                       | ██████                             |

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).



**Tab. 40. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant bez RSS.**

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

**Tab. 41. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS.**

| Parametr  | 40 mg | 100 mg | Komentarz |
|---|-------|--------|-----------|
| cena producenta (cena zbytu netto), PLN                                     |       |        |           |
|   |       |        |           |
|   |       |        |           |
| limit finansowania (rzeczywista kwota refundacji po uwzględnieniu RSS), PLN |       |        |           |

## 11 Podsumowanie

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

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

Tab. 42. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| Kryterium            | Charakterystyka   |
|----------------------|---|
| Populacja (P)        | dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG   |
| Interwencja (I)      | niwolumab (Opdivo®)   |
| Komparator (C)       | docetaksel  |
| Efekty zdrowotne (O) | skuteczność: <ul style="list-style-type: none"><li>• przeżycie całkowite (OS)</li><li>• potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</li><li>• całkowita odpowiedź na leczenie</li><li>• częściowa odpowiedź na leczenie</li><li>• choroba stabilna</li><li>• progresja choroby</li><li>• czas do odpowiedzi na leczenie</li><li>• długość odpowiedzi na leczenie</li><li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li><li>• punkty końcowe oceniane przez pacjenta, w tym jakość życia i odsetek pacjentów ze związanymi z chorobą objawami progresji mierzonymi w skali LCSS (skala objawów raka płuc, ang. <i>Lung Cancer Symptom Scale</i>)</li><li>• skuteczność w zależności od ekspresji PD-L1 w tkance guza</li></ul> bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów łącznie</li><li>• hematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów</li><li>• pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u co najmniej 5% pacjentów</li></ul> |
| Typ badań (S)        | randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT)*   |

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

---

## Spis tabel

|  |    |
|--|----|
| Tab. 1. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego (2011).....  | 13 |
| Tab. 2. Identyfikacja chorych zgodnie z klasyfikacją ICD-10.....   | 14 |
| Tab. 3. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN.....  | 24 |
| Tab. 4. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN.....  | 25 |
| Tab. 5. Liczba niepowtarzalnych numerów PESEL wykazanych w związku z rozpoznaniem raka płuca (dane NFZ).....   | 27 |
| Tab. 6. Liczba wystąpień rozpoznań w populacji pacjentów w podziale na kody ICD-10 w latach 2002-2010.....   | 27 |
| Tab. 7. Liczba pacjentów leczonych szpitalnie w kolejnych latach (dane NFZ, statystyka JGP).<br>.....  | 28 |
| Tab. 8. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - parametry modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2012..... | 30 |
| Tab. 9. Oszacowania liczby chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2012.....    | 31 |
| Tab. 10. Liczba chorych z płaskonabłonkowym NDRP kwalifikujących się do leczenia niwolumabem po nieskuteczności chemioterapii.....   | 33 |
| Tab. 11. Niektóre zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca.....  | 35 |
| Tab. 12. Skala sprawności wg Zubroda przyjęta przez WHO.....   | 36 |
| Tab. 13. Szacunkowe wyniki leczenia NDRP w Polsce.....   | 37 |
| Tab. 14. Prawdopodobieństwo rozwoju inwazyjnego raka płuca w zależności od grupy wiekowej w Stanach Zjednoczonych na podstawie danych za lata 2009-2011.....                               | 38 |
| Tab. 15. Odsetek przeżyć w raku płuca.....   | 39 |
| Tab. 16. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania NDRP.....   | 39 |
| Tab. 17. Obciążenie rakiem tchawicy, oskrzela i płuca na świecie w 2008 r. zgodnie z danymi <i>American Cancer Society</i> .....   | 42 |
| Tab. 18. Obciążenie rakiem płuca w Unii Europejskiej w 2011 r. (Biała Księga, ERS).....  | 43 |
| Tab. 19. Koszty raka płuca w Stanach Zjednoczonych w 2005 i 2010 r. zgodnie z oszacowaniami <i>The National Institutes of Health</i> .....   | 44 |
| Tab. 20. Liczba utraconych lat życia i zysków u pacjentów z rakiem płuca w zależności od wieku i typu histologicznego.....   | 45 |
| Tab. 21. Obciążenie rakiem płuca w Australii w 2010 r. w poszczególnych grupach wiekowych.....   | 45 |
| Tab. 22. Obciążenie rakiem płuca w Australii w 2010 r. u chorych w wieku $\geq 15$ lat.....  | 46 |
| Tab. 23. Obciążenie najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi w Polsce w 2010 r. ....   | 46 |
| Tab. 24. Obciążenie rakiem tchawicy, oskrzela i płuca w Polsce w 2010 r. na tle innych krajów świata.....  | 47 |

|  |     |
|--|-----|
| Tab. 25. Obciążenie rakiem tchawicy, oskrzela i płuca w 2010 roku w różnych regionach świata.....  | 48  |
| Tab. 26. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC/AJCC 2010).....   | 53  |
| Tab. 27. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC/AJCC 2010).....  | 54  |
| Tab. 28. Stopnie złośliwości raka płuca.....   | 55  |
| Tab. 29. Poziomy dowodów (I-V) i stopnie zaleceń (A-D) wg ESMO.....  | 70  |
| Tab. 30. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących II linii leczenia NDRP.....   | 77  |
| Tab. 31. Zestawienie danych dotyczących interwencji.....   | 81  |
| Tab. 32. Zalecane modyfikacje leczenia niwolumabem.....  | 84  |
| Tab. 33. Działania niepożądane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i płaskonabłonkowym NDRP leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc.....                                      | 89  |
| Tab. 34. Zestawienie danych dotyczących komparatora. <sup>96</sup> .....   | 107 |
| Tab. 35. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m <sup>2</sup> pc. w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca..... | 111 |
| Tab. 36. Efektywność kosztowa leków stosowanych obecnie w leczeniu NDRP w ramach programów lekowych.....   | 118 |
| Tab. 37. Ocena wartości leku – algorytm PTOK/PTO 2015.....   | 122 |
| Tab. 38. Preparaty docetakselu dostępne w ramach katalogu C wykazu leków refundowanych.....  | 125 |
| Tab. 39. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).....  | 129 |
| Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) – wariant bez RSS.....  | 130 |
| Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS.....  | 130 |
| Tab. 42. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....  | 131 |

---

## Spis ilustracji

|  |    |
|--|----|
| Ryc. 1. Współczynniki zachorowalności i umieralności z powodu raka płuca na świecie zgodnie z danymi GLOBOCAN 2012.....  | 19 |
| Ryc. 2. Zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca w zależności od obszaru geograficznego zgodnie z danymi GLOBOCAN 2012.....  | 20 |
| Ryc. 3. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek w zależności od płci (Biała Księga, ERS 2008).....  | 22 |
| Ryc. 4. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2018.....                              | 25 |
| Ryc. 5. Liczba zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w Polsce w latach 1999-2012 zgodnie z danymi KRN oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2013-2018.....                          | 26 |
| Ryc. 6. Współczynnik umieralności na 100 000 osób (standaryzowany na wiek) wg WHO w Polsce w 2013 r.*.....   | 26 |
| Ryc. 7. Procentowy udział rozpoznań w populacji sprawozdanych pacjentów w latach 2002-2010 (* dane za 10 miesięcy).....  | 28 |
| Ryc. 8. Historia i prognoza liczby nowych przypadków leczonych z powodu raka płuc w Polsce.....  | 29 |
| Ryc. 9. Liczba chorych z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w latach 1999-2012 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2013-2018.....  | 32 |
| Ryc. 10. Objawy raka płuca (PTOK 2014).....  | 36 |
| Ryc. 11. 5-letnie przeżycie chorych z rakiem płuca w Stanach Zjednoczonych w latach 2004-2010 w zależności od stopnia zaawansowania w momencie diagnozy.....   | 38 |
| Ryc. 12. Średnie przeżycie całkowite pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP w porównaniu do chorych leczonych docetakselem i niwolumabem.....  | 39 |
| Ryc. 13. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych w Polsce u mężczyzn i kobiet zdiagnozowanych w latach 2000-2002.....   | 40 |
| Ryc. 14. Standaryzowane wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych dla Polski (diagnoza w latach 2000-2002) vs średnia dla Europy oszacowana dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002 w badaniu EURO CARE-4..... | 41 |
| Ryc. 15. 5-letnie przeżycie chorych z rakiem płuca standaryzowane na wiek w wybranych krajach europejskich u pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002 względem populacji ogólnej.....                            | 42 |
| Ryc. 16. Całkowite obciążenie nowotworem złośliwym w Europie z uwzględnieniem utraty produktywności w 2009 r.....  | 44 |
| Ryc. 17. Obciążenie najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi w Polsce w 2010 r.....  | 47 |
| Ryc. 18. Koszty absencji chorobowej z powodu nowotworu złośliwego w Polsce w 2014 r.....   | 49 |
| Ryc. 19. Koszty absencji chorobowej z powodu nowotworu złośliwego w Polsce w 2014 r.....   | 50 |
| Ryc. 20. Kolejność wykonywania badań diagnostycznych w rozpoznawaniu raka płuca.....   | 52 |
| Ryc. 21. Metody leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....   | 56 |
| Ryc. 22. Leczenie płaskonabłonkowego NDRP zgodnie z wytycznymi NCCN 2015.....  | 64 |

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w praktyce klinicznej*. 2015; 11 (2): 76-86.
- <sup>2</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009.  
[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].
- <sup>3</sup> Niwolumab (Opdivo®). Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dane Wnioskodawcy.
- <sup>4</sup> European Respiratory Society. European Lung Foundation. Lung health in Europe. Facts and figures. 2013. [http://www.europeanlung.org/assets/files/publications/lung\\_health\\_in\\_europe\\_facts\\_and\\_figures\\_web.pdf](http://www.europeanlung.org/assets/files/publications/lung_health_in_europe_facts_and_figures_web.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].
- <sup>5</sup> Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- <sup>6</sup> American Cancer Society. Lung Cancer (Non-Small Cell). 2015. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].
- <sup>7</sup> Olszewski WT. Diagnostyka cytologiczna raka płuca. *Pol J Pathol*. 2010; 1 (SUPPLEMENT 1): S34-S43.
- <sup>8</sup> Rzyman W. Rak płuca. <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/W.Rzyman%20-%20RAK%20PLUCA.pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].
- <sup>9</sup> Dworski M, Śliwczyński A, Tkacz A, Wójcik-Klikiewicz B, Krajewski-Siuda K, Krzakowski M. Rak płuca w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. *Nowotwory/J.Oncol*. 2011;61(6):554-562.
- <sup>10</sup> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Krzakowski M, Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Aktualizacja na dzień 07.11.2014 r. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_03\\_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].
- <sup>11</sup> Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International association for the

---

study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011 Feb;6(2):244-85.

<sup>12</sup> Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. <http://icd10.pl/index5.php> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>13</sup> European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 19 Lung cancer. [http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/19\\_lung\\_cancer.pdf](http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/19_lung_cancer.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>14</sup> American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2015. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>15</sup> American Cancer Society. Global Cancer Facts and Figures 3<sup>rd</sup> edition 2015. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>16</sup> American Lung Association. Lung Cancer Fact Sheet. <http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/resources/facts-figures/lung-cancer-fact-sheet.html> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>17</sup> GLOBOCAN. Cancer Fact Sheets: Lung Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>18</sup> World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>19</sup> World Health Organization (WHO). The global burden of disease. 2004 update. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>20</sup> European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 2 The economic burden of lung disease. [http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/02\\_economics.pdf](http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/02_economics.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>21</sup> Poulos LM, Correll PK, Toelle BG, Reddel HK, Marks GB. Lung disease in Australia. Woolcock Institute of Medical Research, University of Sydney, NSW. Prepared for Lung Foundation Australia. October 2014. [http://lungfoundation.com.au/wp-content/uploads/2014/10/LUNG-DISEASE-IN-AUSTRALIA-REPORT\\_Final\\_22October14.pdf](http://lungfoundation.com.au/wp-content/uploads/2014/10/LUNG-DISEASE-IN-AUSTRALIA-REPORT_Final_22October14.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>22</sup> Horizon Scanning Centre. Nivolumab for non-small cell lung cancer – second line. NIHR HSC ID: 8331. September 2013.

<sup>23</sup> Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-ogolem-2/> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>24</sup> Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>25</sup> WHO cancer mortality database (IARC). <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm> [dostęp 05.10.2015 r.].



- <sup>26</sup> Rak płuc z perspektywy NFZ - sprawozdawczość i koszty leczenia w latach 2002-2010. Narodowy Fundusz Zdrowia, 2011 r.  
[http://hospicjum.tarnow.pl/news/13071039672011\\_06\\_02\\_rak\\_pluc\\_koszty.pdf](http://hospicjum.tarnow.pl/news/13071039672011_06_02_rak_pluc_koszty.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].
- <sup>27</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. D28 Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> [dostęp 05.10.2015 r.].
- <sup>28</sup> Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Warszawa 2009. [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy\\_2025.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy_2025.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].
- <sup>29</sup> Lewiatan. Przyszłość systemu ochrony zdrowia. Projekcje i przewidywania na rok 2015 i 2020. Wrocław 2014.  
[http://konfederacjalewiatan.pl/legislacja/wydawnictwa/\\_files/publikacje/2015/AnalizaTredno\\_w\\_www.pdf](http://konfederacjalewiatan.pl/legislacja/wydawnictwa/_files/publikacje/2015/AnalizaTredno_w_www.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].
- <sup>30</sup> GRETL wersja 1.10.1. <http://www.kufel.torun.pl/> [dostęp 05.10.2015 r.].
- <sup>31</sup> Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 31.
- <sup>32</sup> Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 1: 1-8.
- <sup>33</sup> National Cancer Institute. General Information About Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). <http://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> [dostęp 05.10.2015 r.].
- <sup>34</sup> American Cancer Society (ACS). The global economic cost of cancer. 2010. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@internationalaffairs/documents/document/acspc-026203.pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].
- <sup>35</sup> Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Pięcioletnie przeżycia chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. *Nowotwory Journal of Oncology.* 2010;60(2):122-128.
- <sup>36</sup> European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 1 The burden of lung disease. [http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/01\\_burden.pdf](http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/01_burden.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].
- <sup>37</sup> Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013 Nov;14(12):1165-74.
- <sup>38</sup> Korytowsky B, Kulig K, Halperin M, Danese M. Years of Life Lost and Lifetime Earnings Lost in Metastatic Lung Cancer: Potential Societal Benefits of Improved Survival by Age and Histology. 16<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer. September 6-9, 2015. Denver, Colorado, USA.
- <sup>39</sup> Australian Government. Cancer Australia. Lung cancer statistics. <http://canceraustralia.gov.au/affected-cancer/cancer-types/lung-cancer/lung-cancer-statistics> [dostęp 05.10.2015 r.].

---

<sup>40</sup> Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). The Global Burden of Disease Study 2010 (GBD 2010). GBD Profile: Poland. 05 March 2013 r. [http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country\\_profiles/GBD/ihme\\_gbd\\_country\\_report\\_poland.pdf](http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country_profiles/GBD/ihme_gbd_country_report_poland.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>41</sup> Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). <http://www.healthdata.org/data-tools> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>42</sup> Kowalska M, Skrzypek M. Środowiskowe obciążenie chorobami (EBD) i możliwości wykorzystania koncepcji dla szacowania skutków zdrowotnych w związku z narażeniem na drobny pył zawarty w powietrzu atmosferycznym. *Hygeia Public Health* 2014, 49(1): 33-38. <http://www.h-ph.pl/pdf/hyg-2014/hyg-2014-1-033.pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>43</sup> Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa w I-IV kw. 2014 r. z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych. <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>44</sup> Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>45</sup> Infarma. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje dla Polski. Warszawa, grudzień 2014. Available at: [http://infarma.pl/uploads/tx\\_presscenterext/raport\\_koszty\\_posrednie\\_01.pdf](http://infarma.pl/uploads/tx_presscenterext/raport_koszty_posrednie_01.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>46</sup> Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Krawczyk P, Kordek R, Kowalski DM, Krzakowski M, Olszewski W, Orłowski T, Ramlau R, Rzyman W. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014;82:133-1.

<sup>47</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2016. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) [dostęp 04.11.2015 r.].

<sup>48</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lung cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer. Issued: April 2011. NICE clinical guideline 121. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg121/resources/guidance-lung-cancer-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>49</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Microwave ablation for treating primary lung cancer and metastases in the lung. Issued: November 2013. NICE interventional procedure guidance 469. <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg469/resources/guidance-microwave-ablation-for-treating-primary-lung-cancer-and-metastases-in-the-lung-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>50</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Percutaneous radiofrequency ablation for primary or secondary lung cancers. Issued: December 2010. NICE interventional procedure guidance 372. <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg372/resources/guidance-percutaneous-radiofrequency-ablation-for-primary-or-secondary-lung-cancers-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>51</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Photodynamic therapy for localised inoperable endobronchial cancer. Issued: November 2005. NICE interventional procedure guidance 137. <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg137/resources/guidance-photodynamic-therapy-for-localised-inoperable-endobronchial-cancer-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>52</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Issued: April 2014. NICE technology appraisal guidance 310. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta310/resources/guidance-afatinib-for-treating-epidermal-growth-factor-receptor-mutation-positive-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>53</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer. Issued: June 2012. NICE technology appraisal guidance 258. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta258/resources/guidance-erlotinib-for-the-firstline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-egfrtk-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>54</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Issued: July 2010. NICE technology appraisal guidance 192. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta192/resources/guidance-gefitinib-for-the-firstline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>55</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer. Issued: September 2009. NICE technology appraisal guidance 181. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta181/resources/guidance-pemetrexed-for-the-firstline-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>56</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bevacizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer (terminated appraisal). Issued: June 2008. NICE technology appraisal guidance 148. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta148/resources/guidance-bevacizumab-for-the-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>57</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles with carboplatin for untreated non-small-cell lung cancer (terminated appraisal). Technology appraisal guidance. Published: 28 October 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta362/resources/paclitaxel-as-albuminbound-nanoparticles-with-carboplatin-for-untreated-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-82602725415109> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>58</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pemetrexed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer. Issued: June 2010. NICE technology appraisal guidance 190. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta190/resources/guidance-pemetrexed-for-the-maintenance-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>59</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pemetrexed maintenance treatment following induction therapy with pemetrexed and cisplatin for non-squamous non-small-cell lung cancer. Issued: April 2014. NICE technology appraisal guidance 309.

---

<http://www.nice.org.uk/guidance/ta309/resources/guidance-pemetrexed-maintenance-treatment-following-induction-therapy-with-pemetrexed-and-cisplatin-for-nonsquamous-nonsmall-cell-lung-cancer-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>60</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Erlotinib monotherapy for maintenance treatment of non-small-cell lung cancer. Issued: June 2011. NICE technology appraisal guidance 227. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta227/resources/guidance-erlotinib-monotherapy-for-maintenance-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>61</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. Issued: July 2015. NICE technology appraisal guidance 347. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta347/resources/guidance-nintedanib-for-previously-treated-locally-advanced-metastatic-or-locally-recurrent-nonsmallcell-lung-cancer-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>62</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. Issued: November 2008, last modified: December 2012. NICE technology appraisal guidance 162. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta162/resources/guidance-erlotinib-for-the-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>63</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. Issued: August 2007. NICE technology appraisal guidance 124. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta124/resources/guidance-pemetrexed-for-the-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>64</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene. Issued: September 2013. NICE technology appraisal guidance 296. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta296/resources/guidance-crizotinib-for-previously-treated-nonsmallcell-lung-cancer-associated-with-an-anaplastic-lymphoma-kinase-fusion-gene-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>65</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Gefitinib for the second-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (terminated appraisal). Issued: July 2009. NICE technology appraisal guidance 175. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta175/resources/guidance-gefitinib-for-the-secondline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-terminated-appraisal-pdf> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>66</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer (non-small-cell, squamous, metastatic) - nivolumab (after chemotherapy) [ID811]. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag506> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>67</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer (non-small-cell, non-squamous, metastatic) - nivolumab (after chemotherapy) [ID900]. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag524> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>68</sup> National Cancer Institute. Non-small cell lung cancer treatment. Updated September 3, 2015. [http://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/\\_205](http://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section/_205) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>69</sup> Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi89-98.

<sup>70</sup> Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39.

<sup>71</sup> Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, Rimner A, Schneider BJ, Strawn J, Azzoli CG. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 20;33(18):2100-5.

<sup>72</sup> Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S Jr, Brahmer JR, Ellis PM, Gajra A, Rackear N, Schiller JH, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Johnson DH. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 31. pii: JCO.2015.62.1342.

<sup>73</sup> Members of the Lung Cancer Disease Site Group. Postoperative adjuvant radiation therapy in stage II or IIIA completely resected non-small cell lung cancer Okawara G, Tey R, reviewers. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2012 Sep [Endorsed 2012 Sep 21]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 7-1-1 Version 2.

<sup>74</sup> Members of the Lung Cancer Disease Site Group. Use of preoperative chemotherapy with or without postoperative radiotherapy in technically resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2002 Apr [Endorsed 2012 Oct]. Program in Evidence-based Care Practice Guideline Report No.: 7-4 Version 2.

<sup>75</sup> Okawara G, Mackay JA, Evans WK, Ung YC; Lung Cancer Disease Site Group. Management of unresected Stage III non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2006 Jan [In review 2011 Sep]. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-3 Version 2.2005 IN REVIEW.

<sup>76</sup> Lung Cancer Disease Site Group (DSG). First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Goffin J, Poon R. Reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2010 Feb 3 [In Review 2014]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 7-10 Version 2.2010 In Review.

<sup>77</sup> Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC; Lung Disease Site Group. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a clinical practice guideline. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2014 Apr 23. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-9 Version 2.

<sup>78</sup> Kulkarni S, Vella, E, Coakley N, Cheng S, Gregg R, Ung YC, Ellis PM. The Use of Systemic Treatment in the Maintenance of Patients with Non-small Cell Lung Cancer. Toronto(ON): Cancer Care Ontario; 2015 August 14. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-22.

---

<sup>79</sup> The Lung Disease Site Group. The role of photodynamic therapy (PDT) in patients with non-small cell lung cancer: a clinical practice guideline. Maziak DE, Poon R, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2005 Nov 1 [Endorsed 2013 Dec 16]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 7-15 Version 2.

<sup>80</sup> Ung Y, Yu E, Falkson C, Haynes A, Evans WK; Lung Cancer Disease Site Group. The role of high dose rate brachytherapy in the palliation of symptom in patients with non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; [ENDORSED 2013 Sep]. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-16 version 2.

<sup>81</sup> Members of the Lung Cancer Disease Site Group. Altered fractionation of radical radiation therapy in the management of unresectable non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2002 Sep [Endorsed 2012 Nov]. Program in Evidence-based Care Practice Guideline Report No.: 7-12 Version 2.

<sup>82</sup> Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, Somerfield MR, Brouwers MC, Darling G, Ellis PM, Gaspar LE, Pass HI, Spigel DR, Strawn JR, Ung YC, Shepherd FA; Cancer Care Ontario; American Society of Clinical Oncology. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5506-18.

<sup>83</sup> European Medicines Agency. EMA/CHMP/310230/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 21 May 2015. Summary of opinion (initial authorisation): Nivolumab BMS. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/003840/WC500187124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003840/WC500187124.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>84</sup> European Commission Approves Nivolumab BMS, the First PD-1 Immune Checkpoint Inhibitor in Europe Proven to Extend Survival for Patients with Previously-Treated Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. <http://news.bms.com/press-release/european-commission-approves-nivolumab-bms-first-pd-1-immune-checkpoint-inhibitor-euro> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>85</sup> U.S. Food and Drug Administration. Nivolumab (Opdivo). <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm436566.htm> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>86</sup> U.S. Food and Drug Administration. FDA expands approved use of Opdivo in advanced lung cancer. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm466413.htm> [dostęp 19.10.2015 r.].

<sup>87</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://www.aotm.gov.pl/www/> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>88</sup> Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>89</sup> All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). <http://www.awmsg.org/> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>90</sup> Haute Autorité de Santé (HAS). [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc\\_1249588/fr/accueil](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>91</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>92</sup> Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>93</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). <https://www.iqwig.de/> [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>94</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz. U. nr 12, poz. 388.

<sup>95</sup> Pembrolizumab (Keytruda®): Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf) [dostęp 30.10.2015 r.].

<sup>96</sup> Ramucyrumab (Cyramza®): Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002829/WC500180724.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>97</sup> Docetaxel Kabi. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002325/WC500128838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002325/WC500128838.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>98</sup> European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/205/95. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>99</sup> European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137127.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf) [dostęp 05.10.2015 r.].

<sup>100</sup> Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.

<sup>101</sup> Krzakowski M, Wysocki W, Jassem J, Krzemieniecki K, Potemski P, Zyśk R. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11, 1: 9–15.

<sup>102</sup> Reck et al. Evaluation of overall health status in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 017. Abstract number: 3011, European Cancer Congress 2015, Vienna, 25 - 29 September, 2015.

<sup>103</sup> Grall et al. Evaluation of Disease-related Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-small Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab or Docetaxel. Oral presentation. IASLC World Conference on Lung Cancer, Denver, September 6-9, 2015.

<sup>104</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.

---

---

<sup>105</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4222-155-2015-zlc> [dostęp 06.11.2015 r.].

<sup>106</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 05.10.2015 r.].

■ [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]