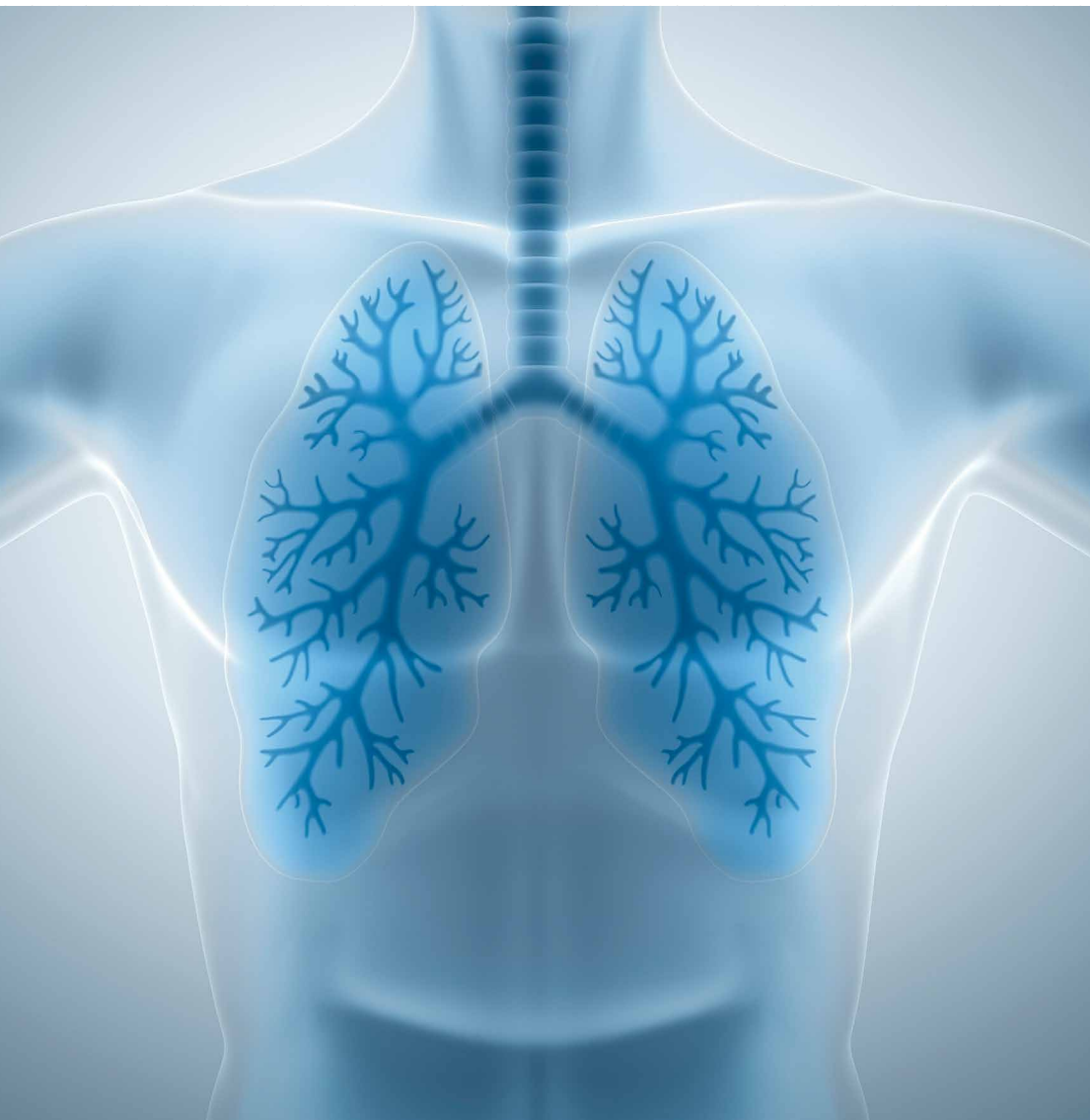




RAK PŁUCA – 2021

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE



Warszawa
czerwiec 2021

PARTNER SPOŁECZNY



PATRONAT MERYTORYCZNY



Polska Grupa Raka Płuca

RAK PŁUCA — 2021

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Warszawa, czerwiec 2021



mgr inż. EWELINA SŁOMSKA

Specjalista HTA, biotechnolog. W 2011 r. ukończyła specjalność Biotechnologia Chemiczna – Leki i Kosmetyki na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Od 2011 roku pracuje w firmie *HealthQuest*. Jest współautorem wielu raportów oceny technologii medycznych oraz innych opracowań i analiz danych klinicznych, a także ekonomicznych w obszarze opieki zdrowotnej.



PATRYCJA NIEMCZYK-SZECHOWSKA

Absolwentka kierunku zdrowie publiczne Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Specjalistka z dziedziny EBM (*Evidence Based Medicine*) i HTA (*Health Technology Assessment*). Od ponad 10 lat związana z Działem Analiz Klinicznych w *HTA Consulting*, w którym koordynuje i realizuje projekty obejmujące definiowanie zakresu raportów HTA (*scoping*) oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa technologii lekowych oraz nielekowych.



dr n. med. PRZEMYSŁAW RYŚ

Lekarz z wykształcenia – ukończył Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, obronił doktorat w Klinice Chorób Metabolicznych. Wykładowca akademicki na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym oraz dyrektor Działu Analiz Klinicznych w firmie *HTA Consulting*. Kieruje projektami naukowo-badawczymi z zakresu oceny technologii medycznych realizowanymi w Polsce oraz w Europie.



dr hab. n. med. MACIEJ NIEWADA

Farmakolog kliniczny, specjalista HTA. W 1997 roku ukończył Warszawski Uniwersytet Medyczny na Wydziale Lekarskim, a w 2000 roku – Szkołę Główną Handlową. Od 1997 roku pracuje w Katedrze Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM. W latach 2000-2006 był asystentem w II Klinice Neurologicznej Instytutu Psychiatrii Neurologii. Od 2009 roku pełni funkcję prezesa firmy *HealthQuest*. Członek *ISPOR Policy Outlook Committee* i przewodniczący *ISPOR CEE Consortium Research Committee*. Jest współautorem wytycznych w zakresie oceny technologii medycznych, raportów oceny technologii medycznych, analiz kosztów, badań epidemiologicznych oraz dotyczących jakości życia i użyteczności.



dr n. farm., lek. WITOLD WRONA

Założyciel i współwłaściciel firmy *HealthQuest*, zajmującej się konsultingiem w obszarze oceny technologii medycznych. Autor ponad 200 raportów HTA. Z wykształcenia jest lekarzem, absolwentem I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie, doktorem nauk farmaceutycznych. Posiada specjalizację ze zdrowia publicznego. Ukończył studia magisterskie na kierunku Metody Ilościowe i Systemy Informacyjne w Szkole Głównej Handlowej w Warszawie. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Farmakoekonomicznego oraz *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. Prowadzi kursy specjalizacyjne dla lekarzy z ekonomii zdrowia. Jest współautorem wytycznych w zakresie oceny technologii medycznych dla leków i wyrobów medycznych oraz autorem doniesień z ekonomii zdrowia, farmakoekonomiki, kosztów pośrednich i jakości życia.

■ SPIS TREŚCI

Autorzy Raportu	2
Indeks skrótów	5
Wprowadzenie	6
Rak płuca z perspektywy lekarza	8
Rak płuca z perspektywy pacjenta	10
Cel Raportu	12
Podsumowanie	12
1. Rak płuca	14
Epidemiologia	15
Rokowanie	19
Obciążenie chorobą	21
2. Innowacyjne leczenie raka płuca w Polsce	23
3. Terapie celowane i immunoterapia w I linii leczenia raka płuca	28
Algorytm postępowania w I linii leczenia NDRP	28
Immunoterapia w I linii leczenia NDRP	31
Korzyści kliniczne z immunoterapii w I linii leczenia NDRP	33
4. Ograniczenia diagnostyki molekularnej barierą w dostępie do nowoczesnego leczenia raka płuca	34
5. Wnioski i zalecenia	38
6. Spis tabel	39
7. Spis rycin	40
8. Bibliografia	41

■ INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASR	współczynnik standaryzowany wg wieku (ang. <i>age-standardized ratio</i>)
CTLA-4	antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (<i>CTL-associated antigen-4</i>)
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life years</i>)
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
GLOBOCAN	<i>The Global Cancer Observatory</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	nieokreślony (ang. <i>not otherwise specified</i>)
NSG	sekwencjonowanie następnej generacji (ang. <i>Next Generation Sequencing</i>)
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death receptor 1</i>)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death protein 1 ligand</i>)

■ WPROWADZENIE

Szanowni Państwo,

Rak płuca – nowotwór o największej zachorowalności (21 226 nowych przypadków w 2018 r.) i umieralności (23 695 zgonów w 2018 r.) – był priorytetem działań Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych w 2020 roku. Co ważne, nasze wyzwanie dotyczące zmian w leczeniu chorych na raka płuca, podjęło także Ministerstwo Zdrowia. Niestety, miniony rok został zdominowany przez pandemię COVID-19 i wiele planów nie zostało zrealizowanych. Nie pojawiły się dwie listy refundacyjne, a kiedy udało się już poukładać program leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, wiele czasu zajęło uzyskanie zgód wszystkich jego uczestników. Nie powiodło się też zakończenie uzgodnień nad kształtem ośrodków koordynowanej, kompleksowej opieki pacjentów z rakiem płuca – *Lung Cancer Unit*. Dopiero na styczniowej i majowej liście refundacyjnej w 2021 roku pojawiły się nowe leki, dzięki czemu możemy powiedzieć, że program leczenia raka płuca w Polsce zbliża się do międzynarodowych standardów.

W pracy naszej organizacji nad zmianami w terapii raka płuca zwróciliśmy szczególną uwagę na I linię leczenia, kiedy – jak podkreślają specjaliści onkolodzy i hematoonkolodzy – rak jest najbardziej bezbronny, dzięki czemu można osiągnąć dłuższy czas do progresji choroby, wydłużyć czas do leczenia w kolejnej linii pod warunkiem, że zastosuje się najbardziej efektywne, innowacyjne terapie – leczenie celowane, immunoterapię. Chemioterapia – leczenie uciążliwe dla pacjenta i toksyczne – co prawda przynosi krótkotrwałą spektakularną poprawę, ale nie wnosi istotnych zmian dotyczących rokowania chorego. Rozdziały Raportu poświęcone epidemiologii, rokowaniu i obciążeniu chorobą nowotworową, jaką jest rak płuca, pokazują to w sposób dobitny na twardych danych. Jak wynika z prognozy GLOBOCAN, w Polsce następuje stopniowe odwracanie stosunku zachorowalności do umieralności (Raport, s.18), na skutek wprowadzenia nowoczesnego leczenia.

Aby zmienić rokowania chorych, zwłaszcza tych w zaawansowanym stadium raka płuca, których liczba po pandemii – co pokazują m.in. dane zebrane w ramach pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej – znacznie się zwiększy, konieczne jest wprowadzenie już w pierwszej linii leczenia skutecznych terapii opartych na leczeniu celowanym i immunologicznym. Nie wszystkie terapie są obecnie w Polsce dostępne. Niektóre są aktualnie w procesie refundacji. Bez tych zmian nie uda się nam też osiągnąć planowanego w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej wzrostu odsetka przeżyć 5-letnich, który jest dla systemu wskaźnikiem efektywnego leczenia, a dla pacjenta nadzieją na pokonanie choroby.

Kolejnym problemem, który został też szczegółowo opisany w Raporcie, są ograniczenia w dostępie do diagnostyki molekularnej. Są one z kolei barierą do podjęcia innowacyjnego leczenia w ramach programów lekowych. Organizacja, jakość, czas wykonywania tych badań uniemożliwia wielu pacjentom podjęcie leczenia w programie lekowym. Zanim pacjent przejdzie sekwencyjną ścieżkę diagnostyki molekularnej w kierunku oznaczenia biomarkerów i dojdzie do wykonywanych w ostatniej kolejności badań poziomu ekspresji PD-L1 (średni czas diagnozowania to 10 tygodni), i po średnio kolejnych 7 tygodniach wdrożone zostanie u niego leczenie, choroba może się tak rozwinąć, że nawet najlepsza terapia może okazać się mało skuteczna. Jak pokazuje Raport, tylko u mniej niż 10% pacjentów zakwalifikowanych do leczenia 1 linii przeprowadzana jest diagnostyka molekularna, co oznacza,

że blisko 13 500 chorych leczonych jest chemioterapią. Starania podjęte w celu wprowadzenia innowacyjnych terapii w leczeniu raka płuca, mogą się więc okazać straconą szansą, niewykorzystaną inwestycją w zdrowie Polaków.

Jak zwracają uwagę autorzy Raportu, program leczenia pacjentów z rakiem płuca, mimo iż ostatnio poszerzony, wymaga nadal wprowadzenia kolejnych terapii, aby odpowiedzieć na indywidualne potrzeby chorych. Aktualny schemat leczenia 1 linii wyklucza z immunoterapii pacjentów z rakiem płuca, u których poziom ekspresji PD-L1 jest równy lub niższy niż 50% lub wynik badania jest niejednoznaczny. Ci chorzy mogą być obecnie leczeni immunoterapią w skojarzeniu z cyklicznie podawaną chemioterapią. Pacjentom, dla których jest to terapia zbyt toksyczna, pozostaje leczenie paliatywne. Dlatego program powinien być uzupełniony o opcję uwzględniającą także skuteczne leczenie tych chorych, którą jest podwójna immunoterapia w skojarzeniu z ograniczoną chemioterapią.

Korzyści, które daje ta terapia, to poza zredukowaniem toksyczności chemioterapii, także możliwość jej zastosowania bez przeprowadzenia badań molekularnych, które znacząco dla rokowania chorego przedłużają czas wdrożenia leczenia, jak również jej ograniczone w czasie podawanie. Warto zauważyć, że leki, które można stosować czasowo, co jest korzyścią dla jakości życia pacjenta oraz jest opłacalne dla systemu, uzyskują coraz wyższe oceny HTA.

Raport *Rak płuca – 2021. Leczenie farmakologiczne* jest wynikiem pracy zespołu autorów dwóch wiodących firm oceny technologii lekowych *HealthQuest* oraz *HTA Consulting*, specjalistów posiadających wszechstronne przygotowanie medyczne, farmakoekonomiczne i z zakresu zdrowia publicznego. Ich rekomendacje, wnioski i zalecenia wynikają z analizy danych pochodzących z wielu źródeł. Dziękujemy dr n. o zdrowiu Michałowi Chrobotowi, za podzielenie się swoją wiedzą na temat organizacji i finansowania diagnostyki molekularnej w raku płuca. Szczególne podziękowania kierujemy do prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, za komentarz, który pozwala dostrzec cel Raportu, jakim jest znaczenie innowacyjnego leczenia w I linii, w szerokim kontekście opieki nad pacjentem z rakiem płuca w Polsce. Naszym – pacjentów – głosem w Raporcie jest wypowiedź Aleksandry Rudnickiej, rzecznik Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych, która pokazuje perspektywę indywidualnego pacjenta, lidera organizacji, a także organizacji prowadzącej działania rzecznicze na rzecz chorych z rakiem płuca.

Raport *Rak płuca – 2021. Leczenie farmakologiczne* oddajemy w Państwa ręce w połowie 2021 r., kiedy wiele się może jeszcze wydarzyć – przed nami trzy listy – lipcowa, wrześniowa i listopadowa. Mamy nadzieję, że znajdą się na nich terapie celowane dla pacjentów z kolejnymi mutacjami, a także innowacyjne terapie dla pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, którzy stanowią aż 15 procent chorych z nowotworami złośliwymi płuca. Jesteśmy przekonani, że w 2021 roku powinny zostać zrefundowane skuteczne terapie I linii m.in. podwójna immunoterapia w skojarzeniu z ograniczoną chemioterapią, umożliwiającą pacjentom wykluczonym z immunoterapii w I linii, podjęcie leczenia zgodnie z ich indywidualnymi potrzebami jak najwcześniej, kiedy rokowanie daje szansę na przedłużenie życia w dobrej jakości.



prof. dr hab. n. med. MACIEJ KRZAKOWSKI

Onkolog kliniczny, od 22 lat konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

Rak płuca jest nadal – na świecie i w Polsce – jednym z największych wyzwań w zakresie złośliwych nowotworów, co wynika z częstości występowania oraz niezadowalającego rokowania chorych. Następstwa medyczne i ekonomiczne są ogromnymi i nadal niecałkowicie rozwiązanymi problemami. Zagrożenia związane z rakiem płuca można zmniejszyć przez wykorzystanie możliwości profilaktyki pierwotnej (wyeliminowanie narażenia na szkodliwe składniki dymu tytoniowego) i wtórnej (wykrywanie w zaawansowaniu umożliwiającym zastosowanie skutecznego leczenia radykalnego) oraz usprawnienie diagnostyki i stosowanie kompleksowego postępowania terapeutycznego z wykorzystaniem dostępnych metod leczenia miejscowego oraz systemowego.

Leczenie systemowe – będące przedmiotem analizy autorów Raportu – rozwinęło się znacznie w ostatnich latach, co ma ścisły związek z ewolucją w zakresie poznania genetycznych i molekularnych uwarunkowań raka płuca. Obecnie wiadomo, że rak płuca obejmuje szereg nowotworów o zróżnicowanym przebiegu w zależności od istnienia określonych nieprawidłowości genetycznych i aktywności tzw. szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, które decydują – między innymi – o podatności na leczenie skierowane na specyficzne cele (np. mutacje genetyczne lub ekspresja białek w komórkach nowo-

tworowych). W ciągu dwóch dekad nastąpił rozwój możliwości systemowego leczenia od chemioterapii do wielu metod ukierunkowanych na cele molekularne oraz immunoterapii. Postęp w zakresie leczenia systemowego dotyczy – przede wszystkim – chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca, który stanowi około 85% wszystkich pierwotnych nowotworów w układzie oddechowym (w znacznie mniejszym stopniu ewolucja ma miejsce w przypadku drobnokomórkowego raka płuca i nowotworach opłucnej). W następstwie wspomnianej ewolucji możliwości choroby na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym żyją nie tylko kilkakrotnie dłużej, ale często mają utrzymane funkcje społeczne (rodzinne i zawodowe). Największym sukcesem w zakresie systemowego leczenia w raku płuca jest wprowadzenie do praktyki klinicznej możliwości dostosowania postępowania do indywidualnej charakterystyki chorych i nowotworów (tzw. personalizacja postępowania) oraz sekwencyjnego stosowania kolejnych – często różniących się pod względem mechanizmu działania – metod leczenia. Nowoczesne metody leczenia (leki ukierunkowane na cele molekularne i inhibitory punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej) są coraz częściej łączone z metodami miejscowego postępowania – przykładem jest konsolidująca immunoterapia po radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego oraz poopera-

cyjny stosowanie leczenia anty-EGFR; w obu sytuacjach wprowadzenie leczenia systemowego prowadzi do znaczącej – nie tylko statystycznie, ale również klinicznie – poprawy rokowania.

Prawidłowe i pełne wykorzystanie wymienionych metod nowoczesnego leczenia systemowego warunkuje kilka czynników. Pierwszym czynnikiem jest świadomość korzyści związanych z omawianym postępowaniem – lekarze zajmujący się chorymi na raka płuca powinni nie tylko znać wskazania i ograniczenia dla określonych metod, ale również powinni analizować możliwości uzyskania największych korzyści w indywidualnych przypadkach chorych (należy pamiętać, że – oprócz leczenia ukierunkowanego i immunoterapii – wartościowym postępowaniem w określonych sytuacjach jest również tradycyjna chemioterapia). Drugim czynnikiem jest zapewnienie dostępności do diagnostyki genetycznej i molekularnej materiału pobranego i dostarczonego do laboratorium w sposób odpowiedni. Trzecim czynnikiem jest znajomość przebiegu leczenia – nowoczesne metody leczenia systemowego powinny być wykorzystywane z przestrzeganiem zasad zapewniających bezpieczeństwo chorych.

Raport *Rak płuca – 2021* analizuje dostępność nowoczesnego leczenia systemowego w Polsce. Obecny program lekowy zapewnia – w porównaniu do wytycznych krajowych i międzynarodowych – dostępność metod zalecanych u chorych z podstawowymi zaburzeniami genetycznymi (mutacje aktywujące w genie EGFR i rearanżacje genów ALK i ROS1). Nie są jednak dostępne – zarejestrowane i zalecane – metody leczenia chorych z mutacją w genie BRAF, która dotyczy bardzo niewielkiej grupy chorych. Podobna sytuacja dotyczy innych – rzadko występujących – nieprawidłowości genetycznych. Należy mieć nadzieję, że w niedługim czasie zostaną zarejestrowane w Unii

Europejskiej leki skierowane na zaburzenia w genie KRAS i – tym samym – będzie można rozpocząć procedurę refundacyjną. Program lekowy zawiera również możliwość stosowania immunoterapii w pierwszej lub kolejnej linii leczenia. Chorzy z ekspresją PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych mogą otrzymywać wyłączną immunoterapię, co jest postępowaniem zgodnym z wytycznymi międzynarodowymi. W przypadku ekspresji w mniejszym odsetku komórek możliwe jest stosowanie immunoterapii w połączeniu z chemioterapią (brak możliwości stosowania wyłącznej immunoterapii wynika z zarejestrowania jedynie skojarzonej immunochemioterapii w Unii Europejskiej i jest niedogodny u części chorych, u których nie można – z przyczyn medycznych – stosować chemioterapii). Wartościowe będzie wprowadzenie do programu możliwości stosowania immunoterapii z krótszą chemioterapią, co wpłynie na poprawę jakości życia chorych.

Przyszłość immunoterapii i leczenia ukierunkowanego na cele molekularne jest związana z kojarzeniem wymienionych metod z postępowaniem miejscowym. Przykład konsolidującej immunoterapii po radiochemioterapii w miejscowo zaawansowanym raku niedrobnokomórkowym płuca (metoda finansowana w Polsce) wskazuje właściwy kierunek rozwoju systemowego leczenia przeciwnowotworowego.

Raport *Rak płuca – 2021* jest wartościowym opracowaniem, które w sposób obiektywny przedstawia obecny stan wiedzy na temat możliwości systemowego leczenia chorych na raka płuca. Nie wątpię, że opracowanie będzie miało znaczenie w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych i kształtowaniu zasad postępowania terapeutycznego.

prof. Maciej Krzakowski



mgr ALEKSANDRA RUDNICKA

Z wykształcenia polonistka i teatrolog. Rzecznik Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych, redaktor naczelna „Głosu Pacjenta Onkologicznego” i portalu glospacjenta.pl

Odpowiedź na pytanie, jak postrzegany jest rak płuca z perspektywy pacjentów nie jest jednoznaczna. Przede wszystkim musimy zdefiniować pojęcie – perspektywa pacjentów. Nie jest to bowiem jedna perspektywa, lecz co najmniej trzy punkty widzenia: indywidualnego pacjenta, lidera organizacji pacjentów oraz organizacji reprezentującej chorych.

Nie są to rozbieżne perspektywy, choć wychodzą z różnych punktów widzenia:

- doświadczenia choroby konkretnej osoby,
- postrzegania raka płuca przez liderów w szerszym społecznym kontekście niesienia pomocy chorym,
- działań rzeczniczych, które prowadzi organizacja parasolowa.

Ich wspólna perspektywa jest zbieżna – ma na celu zapewnienie jak najlepszej opieki choremu z rakiem płuca, a w konsekwencji poprawę jakości i wydłużenie życia pacjentowi z tym nowotworem. Oczywiście środki, możliwości, a także zakres zadań realizacji tego celu są w każdej z tych perspektyw inne, choć w naszej polskiej rzeczywistości jednakowo trudne.

Zadania, przed jakimi staje pacjent i jego bliscy w obliczu diagnozy raka płuca dotyczą sfery psychicznej, życia rodzinnego, społecznego, a przede wszystkim zapewnienia efektywnego leczenia. Życie rodziny, w której zdiagnozowano osobę z rakiem płuca staje „na głowie”. Całkowicie zmieniają się priorytety –

najważniejszą sprawą staje się leczenie, jemu zostaje wszystko podporządkowane. Jest ogromnym szczęściem, kiedy pacjent trafia do wyspecjalizowanego ośrodka, gdzie jest płynnie przeprowadzany przez ścieżkę diagnostyki i leczenia. Jeszcze większym szczęściem jest, kiedy chory ma wsparcie koordynatora, który pomaga mu w procesie leczenia, a nawet na jeszcze wcześniejszym etapie, czyli skomplikowanej diagnostyki, tak jak to jest w pilotażu Krajowej Sieci Onkologicznej w Dolnośląskim Centrum Onkologii.

Niestety, jak potwierdzają dane z Raportu, mimo iż rosną nakłady finansowe na programy lekowe raka płuca – z 1,5% w 2016 r. do 6% w 2019 r. – to nie są one właściwie wykorzystywane. I nie chodzi tylko o to, że są one zbyt niskie, ale funkcjonujący w Polsce model leczenia raka płuca – fragmentaryczny, nieskoordynowany, o niskiej jakości wykonywanych świadczeń – sprawia, że pacjent czeka miesiącami na rozpoznanie i wdrożenie leczenia. U wielu pacjentów rak po prostu nie zostaje do końca rozpoznany pod względem molekularnym – i choremu zostaje zaordynowana chemioterapia, czyli najmniej skuteczne i najbardziej toksyczne leczenie. Jak czytamy w raporcie, badania molekularne są wykonywane u mniej niż 10% chorych z rakiem płuca, średni czas diagnostyki to 10 tygodni, a średni czas od rozpoznania do podania leku to 52 dni, co w sumie przekłada się na średni czas rozpoczęcia leczenia u pacjentów z rakiem płuca wynoszący ponad 4 miesiące.

Ograniczenie leczenia w programach lekowych do ośrodków referencyjnych, wydaje się słuszną decyzją. Zanim doczekamy się powstania *Lung Cancer Unit* aktualnie tylko referencyjne placówki są w stanie zapewnić pacjentom z rakiem płuca właściwą, szybką, dobrej jakości diagnostykę, umożliwiającą innowacyjne leczenie celowane czy immunoterapię, zamiast chemioterapii.

Jak podkreślają pacjenci i ich bliscy – bohaterowie kampanii *Precyzyjna diagnoza = Dobre leczenie* diagnostyka molekularna jest kluczowa w leczeniu raka płuca, ale nie zawsze jej przeprowadzenie jest możliwe z powodów organizacyjnych czy technicznych. W ostatnim czasie udało się poszerzyć dostęp pacjentów z rakiem płuca do immunoterapii w pierwszej linii leczenia, ale do jej przeprowadzenia potrzebny jest jednoznaczny wynik testu PD-L1, wskazujący na ekspresję PD-L1 na poziomie co najmniej 50%. Niestety, według danych z Raportu, aż u 10% badanych pacjentów nie można uzyskać jednoznacznego wyniku z powodów technicznych (jakości, ilości pobranego materiału). Dla tych chorych oraz dla pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 50%, a także ze wskazaniem do chemioterapii o niskim nasileniu, otwiera się nowa opcja leczenia oparta na skojarzeniu immunoterapii (*niwolumab* z *ipilimumabem*) z ograniczoną do dwóch cykli chemioterapią. Jest to alternatywa dla bardziej toksycznej i mniej efektywnej immunochemioterapii i co ważne – leczenie ograniczone w czasie do 24 miesięcy.

Liderzy organizacji pacjentów, a także moderatorzy nieformalnych grup wsparcia często muszą pomóc pacjentom, zwłaszcza tym z małych miejscowości, w wejściu na właściwą ścieżkę diagnostyki i leczenia, wskazać lekarzy i ośrodki, które taką kompleksową opiekę zapewniają. Ich rolą jest też edukacja pacjentów i bliskich im osób. Zadaniem liderów, a także członków takich organizacji jest społeczne wsparcie i edukacja tak, aby żaden pacjent z rakiem płuca nie czuł się

sam. Z perspektywy doświadczonych, wyedukowanych liderów organizacji pacjentów, najważniejsze jest rozwijanie społecznego słuchu na potrzeby i problemy chorych, bo to do nich najczęściej zgłaszają się pacjenci ze swoimi indywidualnymi potrzebami, które często okazują się być problemami większej grupy chorych i wymagają rozwiązania. To od takich grup wsparcia i organizacji pacjentów płynie informacja, że „coś jest nie tak”, że trzeba to zmienić, że system w pewnych miejscach źle funkcjonuje.

Niestety pojedyncze, choć często bardzo prężne i głośne grupy, organizacje pacjentów nie są w stanie rozwiązać problemów systemowych. Aby następowały zmiany, potrzebne są wspólne działania organizacji, a także budowanie platformy porozumienia – organizacji pacjentów, towarzystw naukowych, parlamentarzystów, producentów leków, mediów. Konieczne jest prowadzenie partnerskiego dialogu z decydentami. Wymaga to długofalowego, planowanego działania, opartego na rzetelnej analizie aktualnego stanu i kreśleniu planu zmian i rozwoju. Organizacje rzecznicze powinny widzieć problem raka płuca w kontekście jednostki – pojedynczego pacjenta, ale także, społecznym – grupy pacjentów z tym nowotworem i medycznym, czyli dążyć do wprowadzania europejskich standardów kompleksowej, interdyscyplinarnej, wielospecjalistycznej opieki od diagnozy, przez leczenie i rehabilitację. I to jest perspektywa organizacji parasolowych, jaką jest Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych. Do tych działań potrzebne są merytoryczne narzędzia, raporty opisujące i analizujące obecny stan, tworzące wnioski i zalecenia na przyszłość, takie jak *Rak płuca – 2021. Leczenie farmakologiczne*.

Aleksandra Rudnicka

■ CEL RAPORTU

Celem raportu jest przegląd terapii zalecanych w wytycznych klinicznych oraz dostępnych w Polsce w leczeniu raka płuca, w tym leków ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii stosowanych w I linii.

■ PODSUMOWANIE

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym w Polsce (ponad 21 tys. zachorowań rocznie) oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce (ponad 23 tys. zgonów rocznie).

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

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych – przeżycie 5-letnie w Polsce wynosi 14,4%.

Rak płuca powoduje największą utratę lat życia skorygowanych niesprawnością spośród wszystkich nowotworów złośliwych oraz generuje ogromne koszty związane z niezdolnością do pracy, na co wpływ ma nie tylko toczący się proces nowotworowy, ale również stosowanie chemioterapii.

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

W ostatnich latach w Polsce wprowadzono finansowanie wielu nowoczesnych leków w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, w tym od 1 stycznia 2021 roku wprowadzono możliwość zastosowania *ozymer-tynibu* w I linii leczenia chorych z EGFR+, *pembrolizuma-*

bu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1<50% oraz dodano pierwszy produkt stosowany z intencją wyleczenia – *durwalumab*.

Pacjenci z zaburzeniami molekularnymi lub wysoką ekspresją PD-L1, już teraz mają możliwość stosowania leków ukierunkowanych molekularnie lub immunoterapii. Nadal jednak około połowa chorych zmuszona jest stosować schematy zawierające w swym składzie pełnodawkową chemioterapię (z lub bez immunoterapii).

Podwójna immunoterapia (*niwolumab* i *ipilimumab*) w skojarzeniu ze zredukowaną chemioterapią obejmującą 2 cykle (zamiast 4 do 6 cykli w przypadku schematów standardowych) stanowi pierwszą skuteczną próbę ograniczenia toksyczności chemioterapii u wszystkich pacjentów, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. W porównaniu z klasyczną chemioterapią przyczynia się do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia przeżycia całkowitego, przy jednoczesnej redukcji hematologicznych zdarzeń niepożądanych.

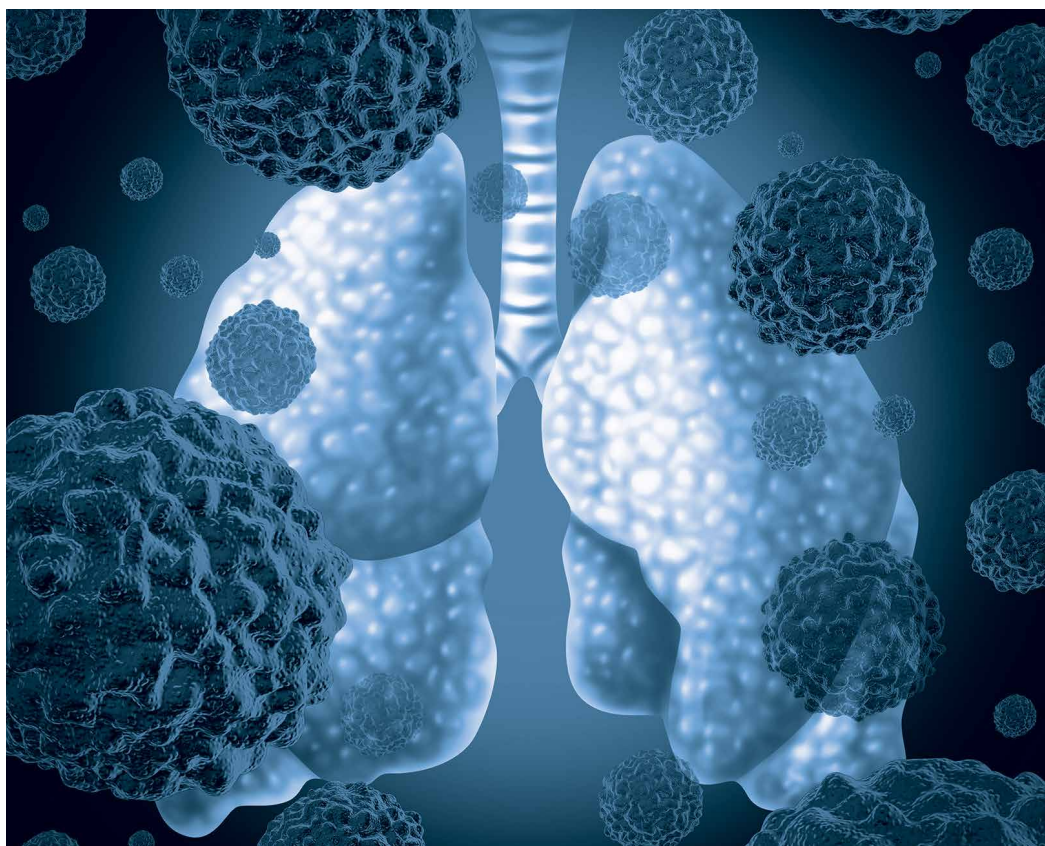
Pomimo obserwowanego postępu w ostatnich latach, nadal wiele leków o udowodnionej skuteczności w leczeniu raka płuca zalecanych w wytycznych klinicznych nie jest dostępnych w Polsce. Na nowoczesne leki immunologiczne czekają szczególnie chorzy z drobnokomórkowym rakiem płuca, dla których obecnie jedyną opcją terapeutyczną w Polsce jest chemioterapia. Ponadto, zidentyfikowano niezaspokojoną po-

trzebę medyczną nowej, skutecznej terapii u chorych z PD-L1<50% lub nieokreślonym PD-L1, którzy nie mogą zastosować pełnej chemioterapii lub u których jest potrzeba zachowania chemioterapii na kolejne etapy leczenia – opisany powyżej schemat *niwolumab* w skojarzeniu z *ipilimumabem* i 2 cyklami chemioterapii. Należy pamiętać również o chorych z mutacjami genów innych niż EGFR, ALK i ROS1, dla których opracowano nowoczesne techniki diagnostyczne i terapeutyczne, a które nadal nie są dostępne w Polsce.

Pomimo systematycznego zwiększania dostępu i możliwości diagnostyki molekularnej, często tego typu dia-

gnostyka w Polsce w ogóle nie jest przeprowadzana lub wiarygodna ocena biomarkerów nie jest możliwa, co powoduje brak kwalifikacji do programu lekowego – znaczna część pacjentów z powodu braku diagnostyki nie może skorzystać z wielu nowoczesnych terapii, podczas gdy brak odpowiedniej diagnostyki nie powinien stanowić kryterium, które wyklucza wdrożenie nowoczesnego leczenia.

Niezbędna jest poprawa koordynacji działań w procesie diagnostyczno-terapeutycznym oraz wprowadzenie modelu kompleksowej opieki nad chorym z rakiem płuca w Polsce prowadzonej w jednym ośrodku.¹

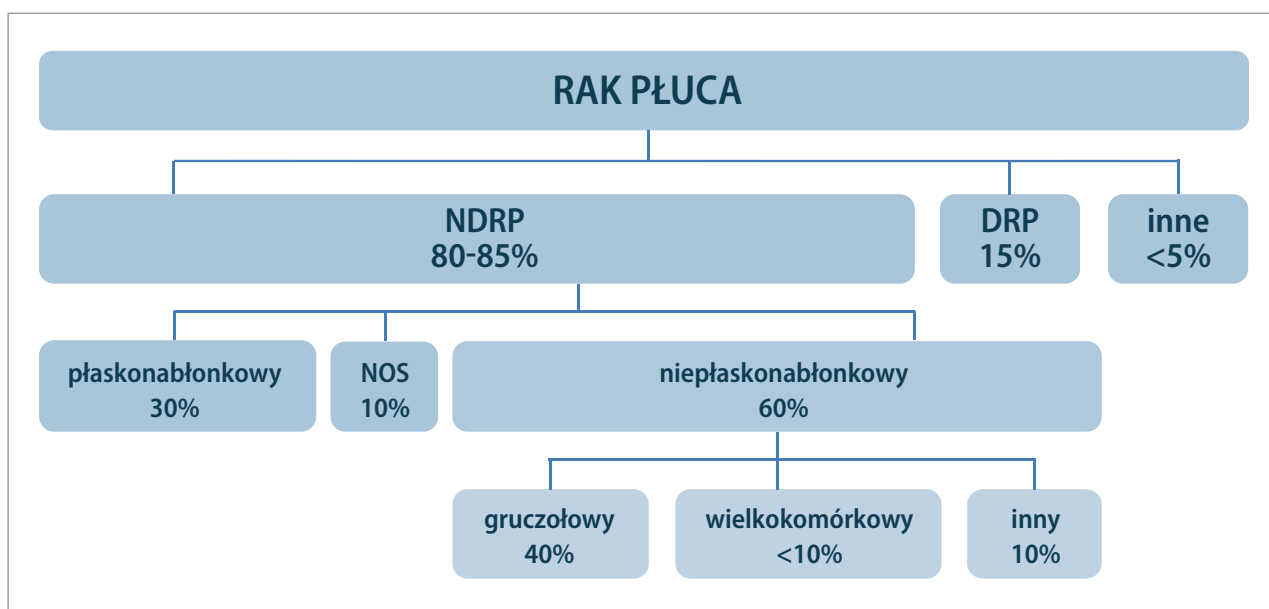


RAK PŁUCA NAJCZĘŚCIEJ DIAGNOZOWANY JEST W STADIUM ZAAWANSOWANYM WYMAGAJĄCYM LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO

01 RAK PŁUCA

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

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



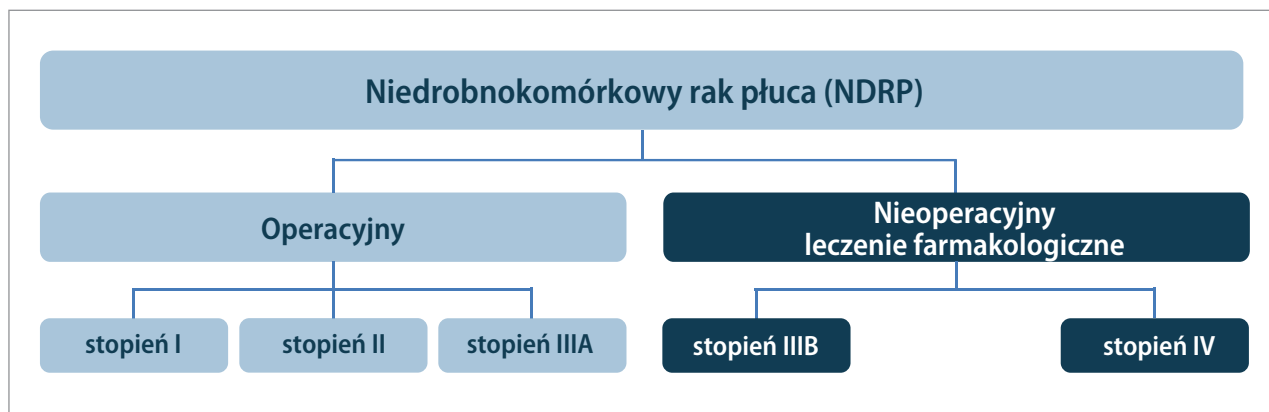
DRP – drobnokomórkowy rak płuca;

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca;

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

Rak płuca najczęściej diagnozowany jest w IIIB lub IV stadium zaawansowania (60-85% chorych) wymagającym leczenia farmakologicznego.^{3,4,5}

Ryc. 2. Podział NDRP w zależności od stopnia zaawansowania.²

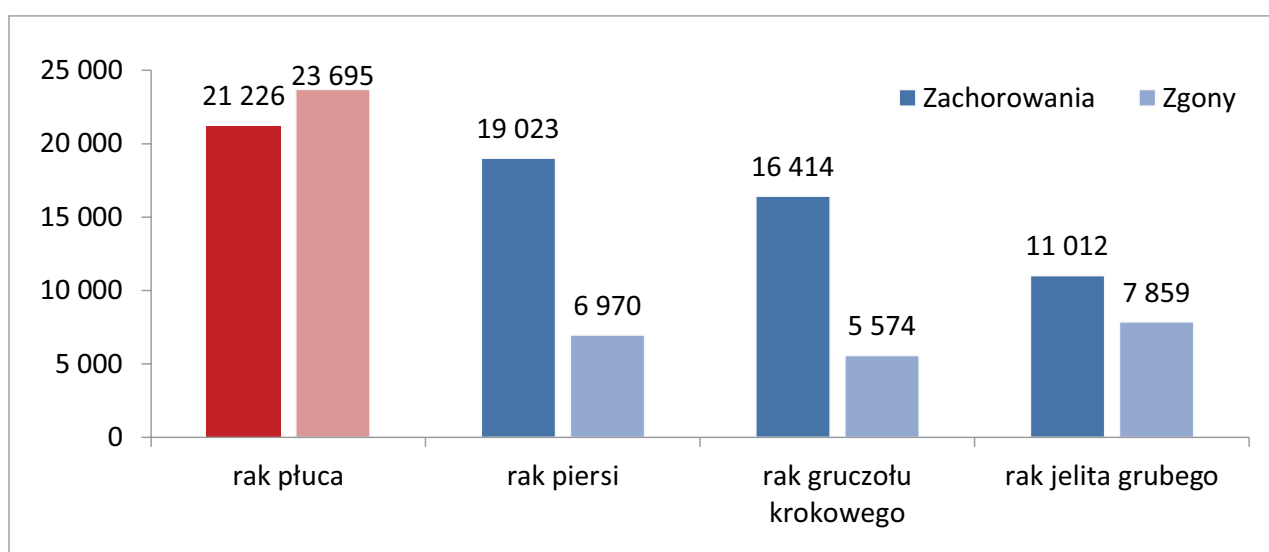


EPIDEMIOLOGIA

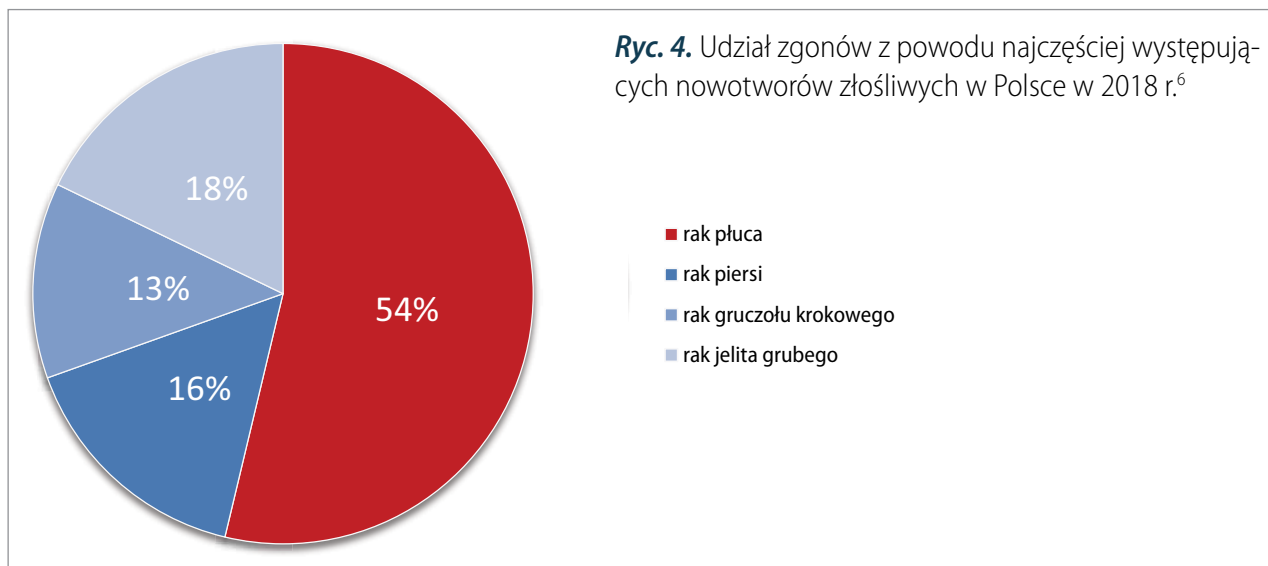
Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce.

W 2018 r. w Polsce raportowano 21 226 nowych przypadków zachorowań na raka płuca oraz 23 695 zgonów z powodu raka płuca – najwięcej spośród wszystkich nowotworów złośliwych.⁶

Ryc. 3. Liczba zachorowań i zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2018 r.⁶



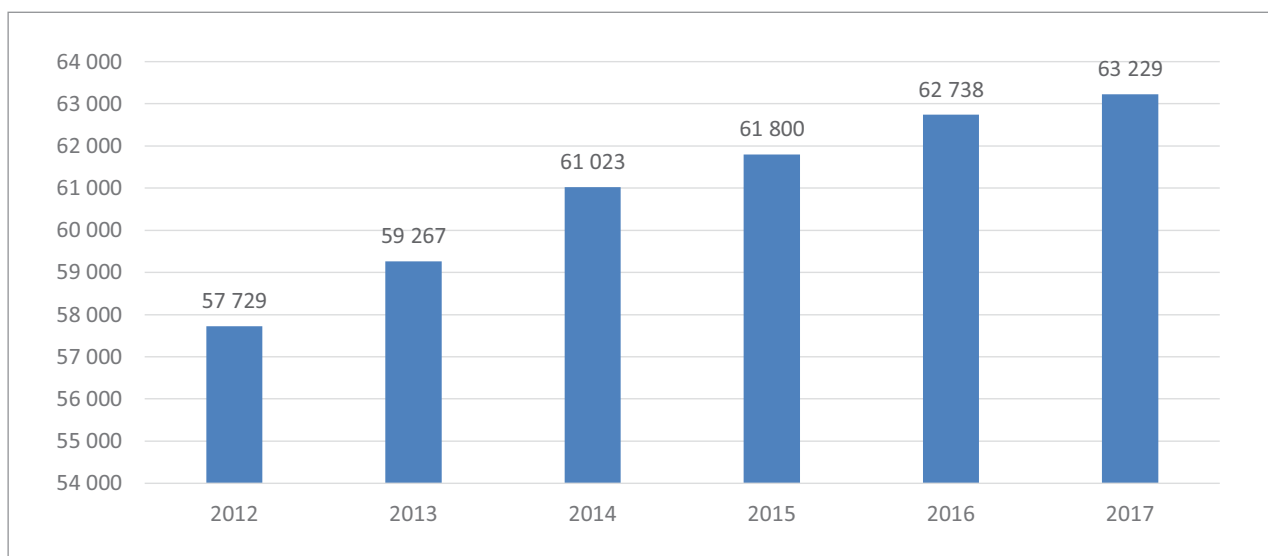
W 2018 r. w Polsce **rak płuca był przyczyną większej liczby zgonów niż trzy kolejne najczęściej występujące nowotwory złośliwe**, tj. rak piersi, rak gruczołu krokowego i rak jelita grubego łącznie.⁶



W ostatnich latach w Polsce obserwowany jest spadek zachorowalności i stabilizacja umieralności na raka płuca u mężczyzn oraz wzrost zachorowalności i umieralności na raka płuca u kobiet.⁶

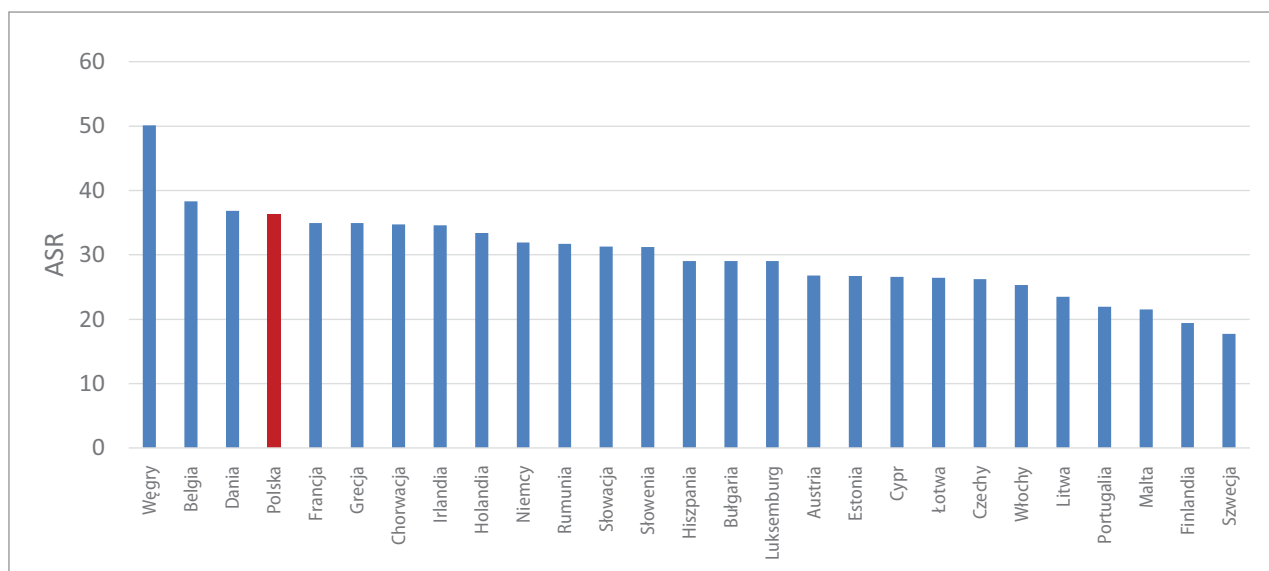
Zgodnie z danymi NFZ liczba leczonych chorych z rakiem płuca w Polsce systematycznie rośnie – w ciągu 5 lat (lata 2012-2017) **przybyło ok. 10% nowych pacjentów**,⁷ przy czym należy pamiętać, że są to wszyscy chorzy z rakiem płuca bez względu na stopień zaawansowania i typ nowotworu, a więc w większości leczeni za pomocą metod chirurgicznych, chemioterapii i radioterapii. **Zgodnie z danymi z 2018 r., w ramach programów lekowych B.6. i B.63. (NDRP) leczonych było łącznie 1618 pacjentów, tj. ok. 2,5% wszystkich leczonych chorych z rakiem płuca.**⁸

Ryc. 5. Liczba leczonych chorych z rakiem płuca w Polsce w latach 2012-2017.⁷



Zgodnie z oszacowaniami GLOBOCAN w 2020 r. Polska zajmowała czwarte miejsce pod względem zachorowalności na raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej.⁹

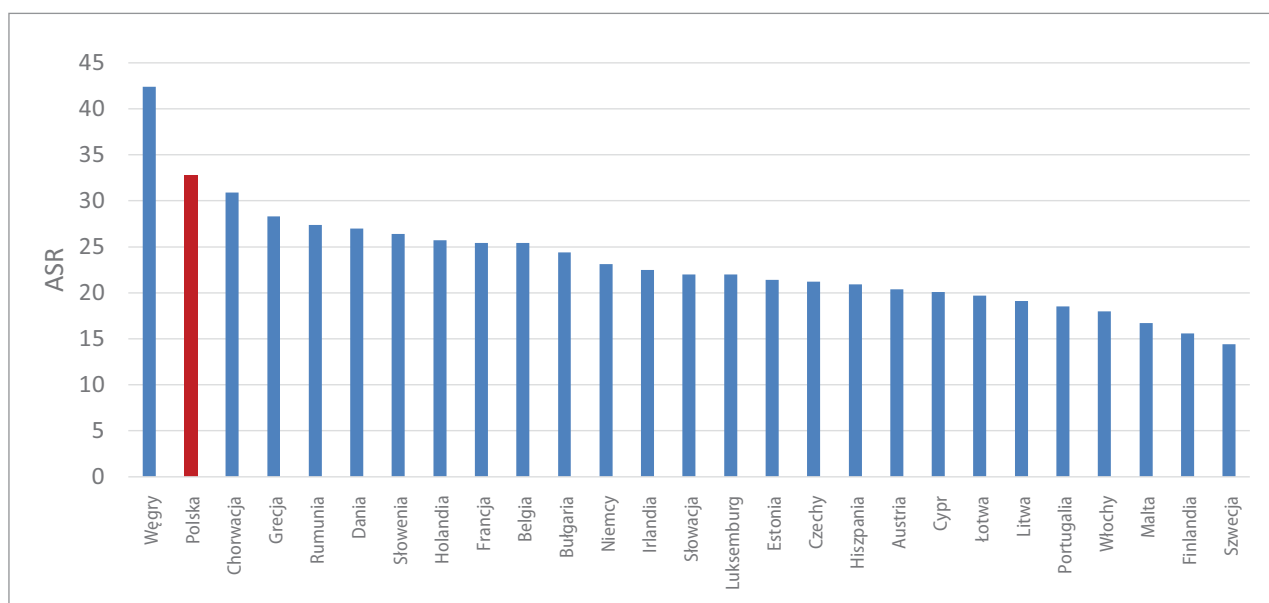
Ryc. 6. Zachorowalność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2020 r.⁹



ASR – współczynnik standaryzowany wg wieku (ang. *age-standardized ratio*).

Zgodnie z oszacowaniami GLOBOCAN w 2020 r. Polska zajmowała drugie miejsce pod względem umieralności z powodu raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej.⁹

Ryc. 7. Umieralność z powodu raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2020 r.⁹

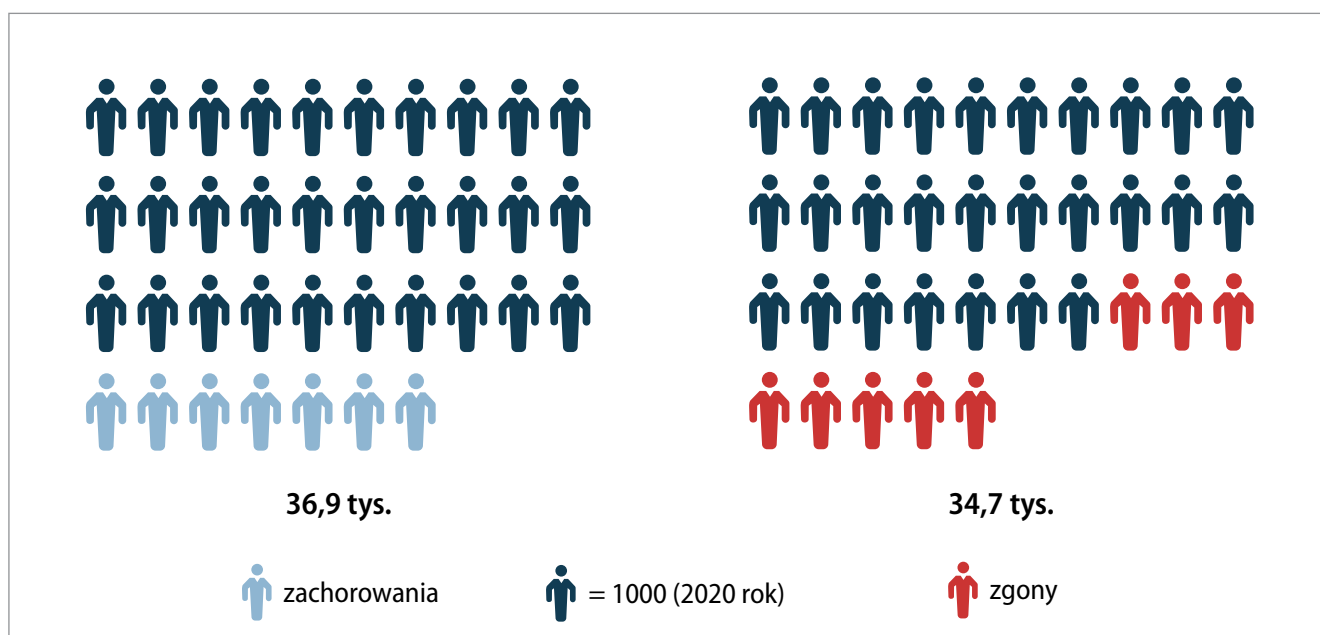


ASR – współczynnik standaryzowany wg wieku (ang. *age-standardized ratio*).

W Mapach Potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii oszacowano, że w Polsce w 2029 roku odnotowanych zostanie ponad 32,5 tys. nowych zachorowań na raka płuca.⁵

Zgodnie z prognozami GLOBOCAN w 2040 roku w Polsce będzie 36,9 tys. nowych zachorowań na raka płuca oraz 34,7 tys. zgonów z powodu raka płuca (Ryc. 8), **co wskazuje na odwrócenie stosunku zachorowalności do umieralności na raka płuca w Polsce, prawdopodobnie na skutek wdrożenia skutecznego leczenia, w tym leków ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii, zwłaszcza w I linii leczenia.**¹⁰

Ryc. 8. Prognozowana liczba nowych przypadków zachorowań i zgonów na raka płuca w Polsce w 2040 roku.¹⁰

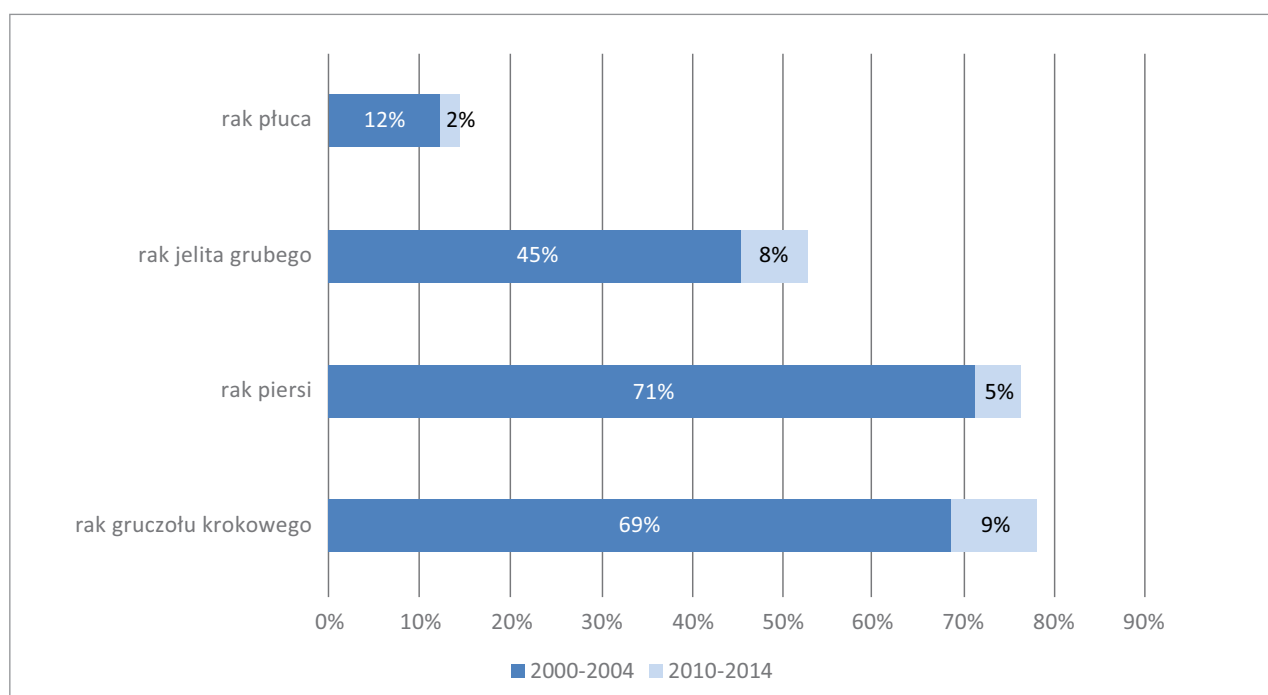


ROKOWANIE

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych – przeżycie 5-letnie chorych z rakiem płuca w Polsce wynosi 14,4%.

- Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych – przeżycie 5-letnie wynosi 14,4%, głównie z powodu rozpoznania w stadium zaawansowanym u większości chorych.^{11,12}
- Zgodnie z wynikami badania CONCORD-3 wskaźnik 5-letniego przeżycia u chorych z rakiem płuca wynosi 14,4% i jest znacznie niższy w porównaniu do innych najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce, tj. raka gruczołu krokowego – 78,1%, raka piersi – 76,5% i raka jelita grubego – 52,9%.^{11,12}
- Przy względnie wysokich wskaźnikach 5-letnich przeżyć u chorych z rakiem gruczołu krokowego, rakiem piersi i rakiem jelita grubego wartości te wzrosły na przestrzeni lat o odpowiednio 9%, 5% i 8%, podczas gdy w raku płuca wskaźnik ten wzrósł o zaledwie 2%, **przy czym należy zauważyć, że dane te obejmują okres przed wprowadzeniem finansowania innowacyjnych terapii w leczeniu raka płuca w Polsce.**^{11,12}

Ryc. 9. Odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce.^{11,12}

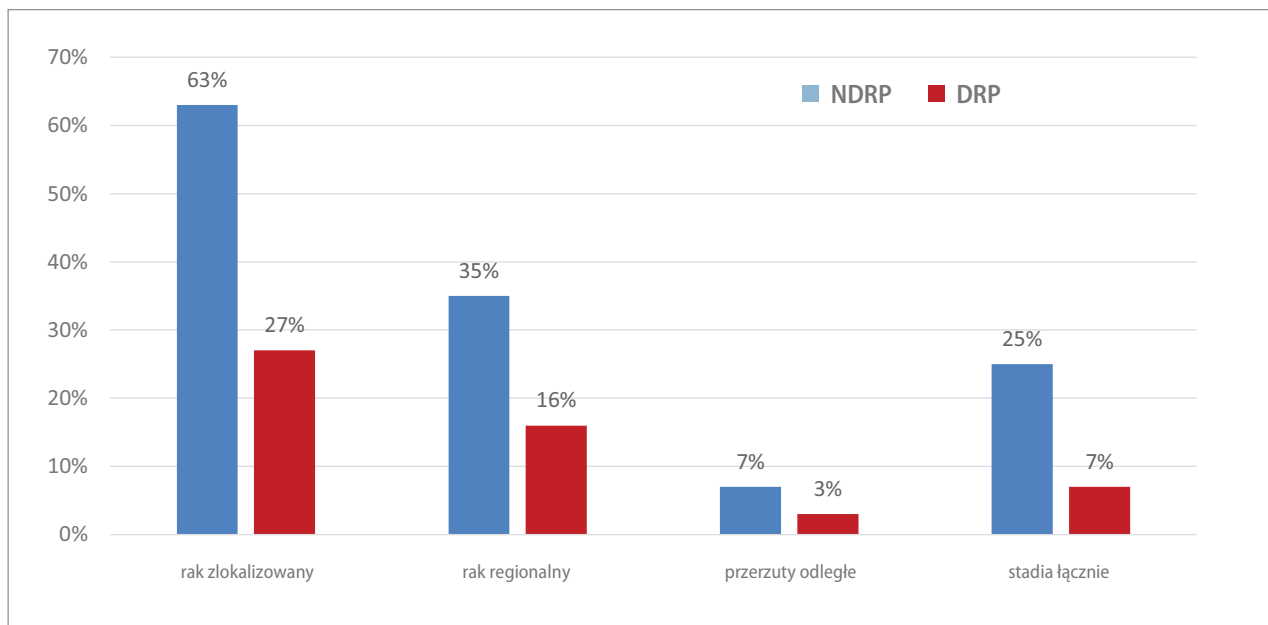


Wśród pacjentów z rakiem płuca zdiagnozowanych w latach 2014-2016 i obserwowanych do 31 grudnia 2018 roku*, 3-letnie wskaźniki przeżyć względnych wynosiły 17% dla mężczyzn i 24% dla kobiet.

* Najbardziej aktualne dane KRN.

Rokowanie w raku płuca zależy od typu nowotworu oraz stadium zaawansowania. 5-letnie przeżycie chorych z NDRP i DRP w IV stadium zaawansowania (przerzuty odległe) wynosi odpowiednio 7% i 3%.^{14, 15}

Ryc. 10. 5-letnie przeżycie chorych z NDRP i DRP w zależności od stadium zaawansowania nowotworu.



DRP – drobnokomórkowy rak płuca.

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.

W ostatnich latach dokonano postępu w diagnostyce i leczeniu raka płuca, wprowadzono finansowanie innowacyjnych leków ukierunkowanych molekularnie i immunologicznych, w związku z czym należy spodziewać się, że rokowanie u chorych z rakiem płuca będzie ulegało poprawie.¹⁴

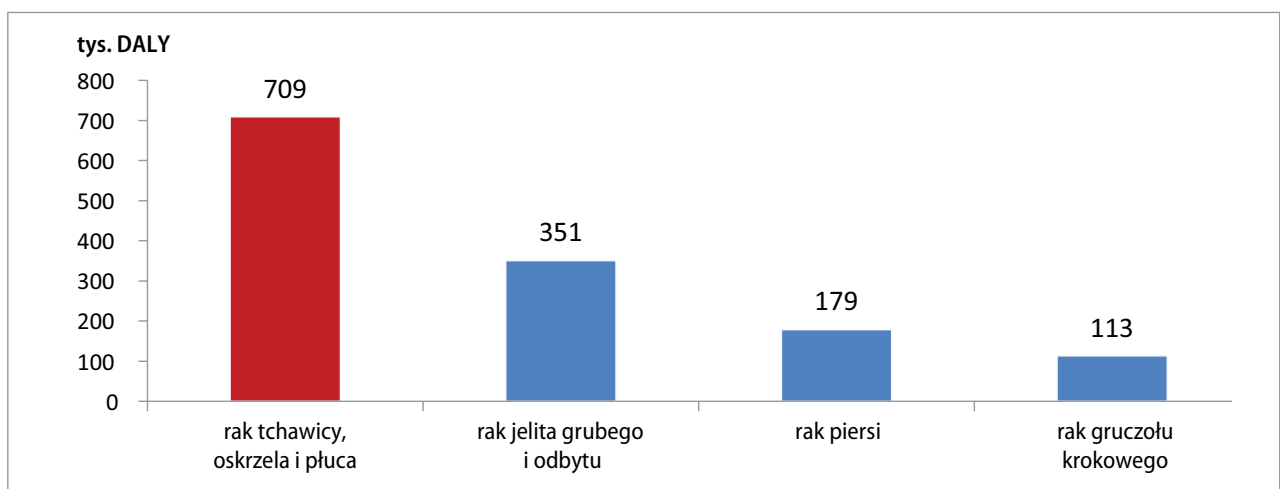
**RAK PŁUCA W POLSCE POWODUJE ZNACZNE
OBNIŻENIE JAKOŚCI ŻYCIA CHORYCH ORAZ GENERUJE
WYSOKIE KOSZTY ZWIĄZANE Z NIEZDOLNOŚCIĄ
DO PRACY**

OBCIĄŻENIE CHOROBA

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

- Rak płuca powodował **2-krotnie większe** w porównaniu do drugiego w kolejności raka jelita grubego i odbytu obciążenie nowotworem złośliwym w Polsce w 2019 r. – ok. 709 tys. utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY).¹⁶

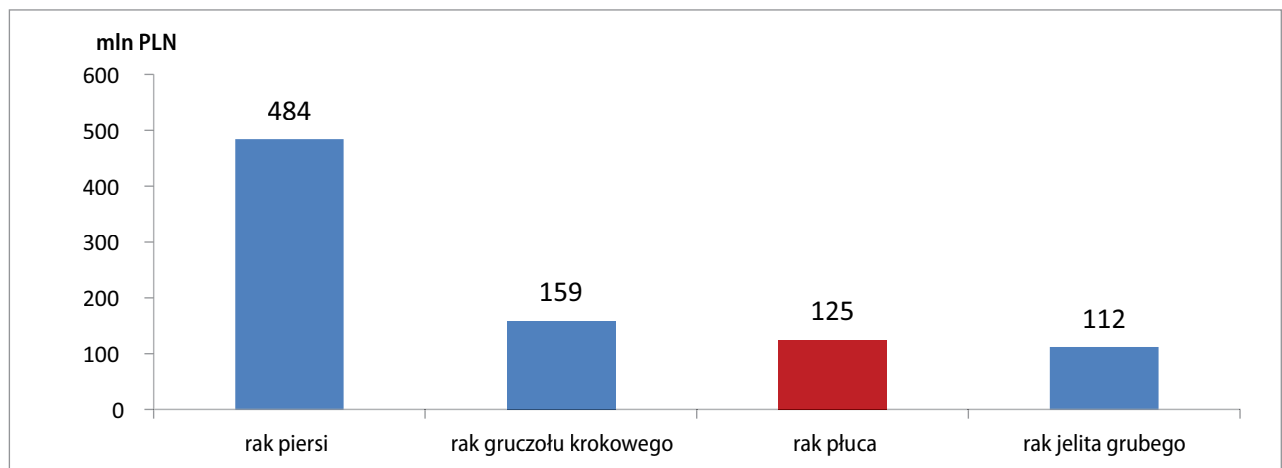
Ryc. 11. Liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) z powodu raka płuca w Polsce w 2019 r.¹⁶



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

- Rak płuca jest **trzecim** po raku piersi i raku gruczołu krokowego nowotworem złośliwym **generującym najwyższe koszty absencji chorobowej** w Polsce – ok. 125 mln PLN w 2020 r.^{17,18,19}

Ryc. 12. Koszty absencji chorobowej w Polsce w 2020 r. z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych.*^{17,18,19}



* obliczono na podstawie liczby dni absencji chorobowej w 2020 roku oraz kosztu 1 dnia pracy w 2019 r. ze względu na brak nowszych danych.

Koszty związane z absencją chorobową stanowią niewielki odsetek całkowitych kosztów pośrednich związanych z rakiem płuca, które oszacowano na 3,3 mld PLN w 2017 roku, a w skład których dodatkowo wchodzi przedwczesne zgony chorych, trwała niezdolność do pracy, prezenteizm chorych i opiekunów oraz absenteizm opiekunów.²⁰

Chorzy z rakiem płuca doświadczają znacznego obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem nie tylko na skutek choroby, ale również z powodu stosowanych terapii, które zazwyczaj powodują szereg działań niepożądanych. Najwięcej działań niepożądanych wpływających na jakość życia chorego generuje przewlekła chemioterapia, dlatego aktualnie poszukuje się terapii o mniejszej toksyczności, które pozwalają na wyeliminowanie lub ograniczenie stosowania chemioterapii, takie jak leki ukierunkowane molekularnie oraz podwójna immunoterapia. W leczeniu raka płuca w wytycznych ESMO z 2020 roku²¹ silną rekomendację uzyskał *niwolumab* w skojarzeniu z *ipilimumabem* i 2 cyklami chemioterapii (standardowo jest to 4-6 cykli).

**W WYTYCZNYCH KLINICZNYCH REKOMENDOWANYCH
JEST WIELE NOWYCH I SKUTECZNYCH TECHNOLOGII
LEKOWYCH W LECZENIU RAKA PŁUCA**

02 INNOWACYJNE LECZENIE RAKA PŁUCA W POLSCE

Najnowsze wytyczne kliniczne (m.in. ESMO 2020, NICE 2021, NCCN 2021) wskazują na możliwość zastosowania wielu nowych opcji terapeutycznych w leczeniu raka płuca w zależności od typu histologicznego nowotworu, obecności mutacji, poziomu ekspresji PD-L1 oraz linii leczenia, o znacznie korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do chemioterapii.^{21, 22, 23}

Wytyczne kliniczne wyprzedzają procesy rejestracyjne. Część leków jest dopiero w trakcie procesu rejestracji przez EMA, nie podlegała jeszcze ocenie AOTMiT i nie jest dostępna w Polsce.^{24, 25, 26}

Tab. 1 Leki rekomendowane w wytycznych i zarejestrowane w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca niedostępne w Polsce.^{21, 22, 23, 24, 26}

LEK	WYTYCZNE ESMO, NICE, NCCN	REJESTRACJA EMA	REKOMENDACJA AOTMIT (leki w procesie)
<i>ipilimumab + niwolumab+2CHT</i>	✓	✓	✗
<i>dabrafenib + trametynib</i>	✓	✓	✓ (I linia, RDTL) ✗ (I linia, PL) ✗ (II linia, RDTL)
<i>lorlatinib</i>	✓	✓	✓ (warunkowo)
<i>dakomitynib</i>	✓	✓	✗
<i>entrektynib</i>	✓	✓	✗
<i>bewacyzumab</i>	✓	✓	
<i>ramucyrumab</i>	✓	✓	
<i>larotrektynib</i>	✓	✓	
<i>ensartynib</i>	✓	✗	
<i>repotrektynib</i>	✓	✗	
<i>wemurafenib</i>	✓	✗	
<i>kapmatynib</i>	✓	✗	
<i>tepotynib</i>	✓	✗	
<i>selperkatynib</i>	✓	✗	
<i>pralsetynib</i>	✓	✗	
<i>kabozantynib</i>	✓	✗	
<i>wandetanib</i>	✓	✗	
<i>cemiplimab</i>	✓	✗	

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; **CHT** – chemioterapia; **EMA** – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); **ESMO** – *European Society for Medical Oncology*; **NCCN** – *National Comprehensive Cancer Network*; **NICE** – *National Institute for Health and Care Excellence*; **PL** – program lekowy; **RDTL** – Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych.

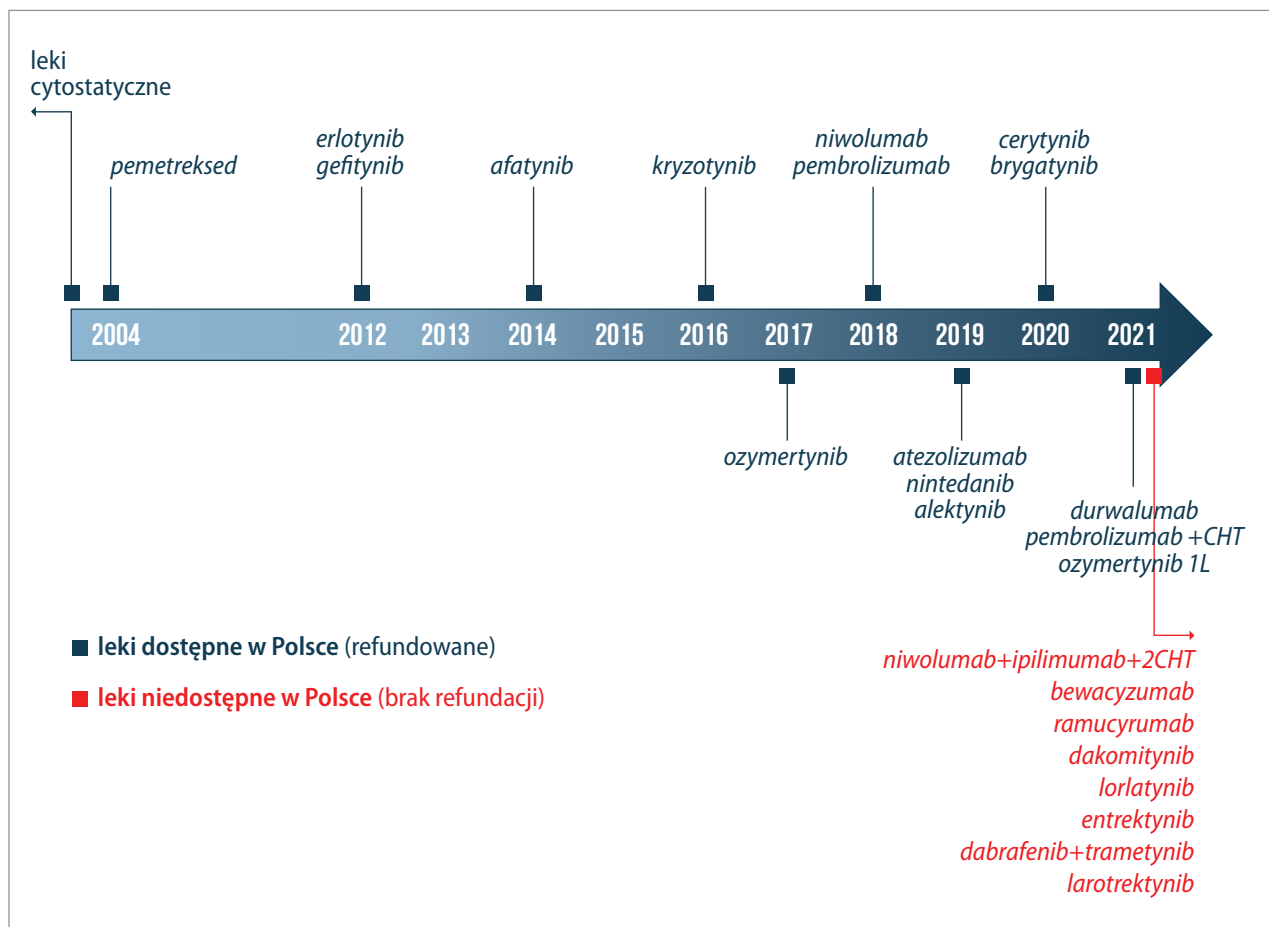
Przegląd obecnie trwających badań klinicznych wskazuje, że w leczeniu raka płuca nadal obserwowany jest bardzo dynamiczny rozwój, zwłaszcza immunoterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie, ze względu na większą skuteczność oraz mniejszą toksyczność w porównaniu do chemioterapii. Obecnie ponad 30 molekuł jest ocenianych w trwających badaniach klinicznych.²⁷

KOLEJNE INNOWACYJNE LEKI SĄ WŁĄCZANE DO PROGRAMU LECZENIA RAKA PŁUCA W POLSCE



Pozytywne zmiany dla polskich chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, jakie zaszły w ostatnich latach, wskazują na zauważoną silną potrzebę medyczną i sugerują zrozumienie przez płatnika potrzeby finansowania nowoczesnych technologii stosowanych w leczeniu raka płuca. Do wykazu leków refundowanych weszło wiele nowoczesnych technologii lekowych, kolejne nadal czekają na refundację (Ryc. 13).²⁸

Ryc. 13. Dostępność zarejestrowanych na terenie Unii Europejskiej leków w leczeniu raka płuca w Polsce.²⁴



Zmiany w zakresie finansowania nowoczesnych technologii można zaobserwować również w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca, gdzie chorzy dotychczas nie mieli dostępu do żadnej nowoczesnej terapii – od 1 lipca 2021 roku spodziewana jest refundacja *atezolizumabu*.^{29, 30} Ponadto, AOTMiT w 2020 roku wydała dwie pozytywne opinie odnośnie finansowania *niwolumabu* i *pembrolizumabu* w leczeniu DRP w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych.^{31, 32}

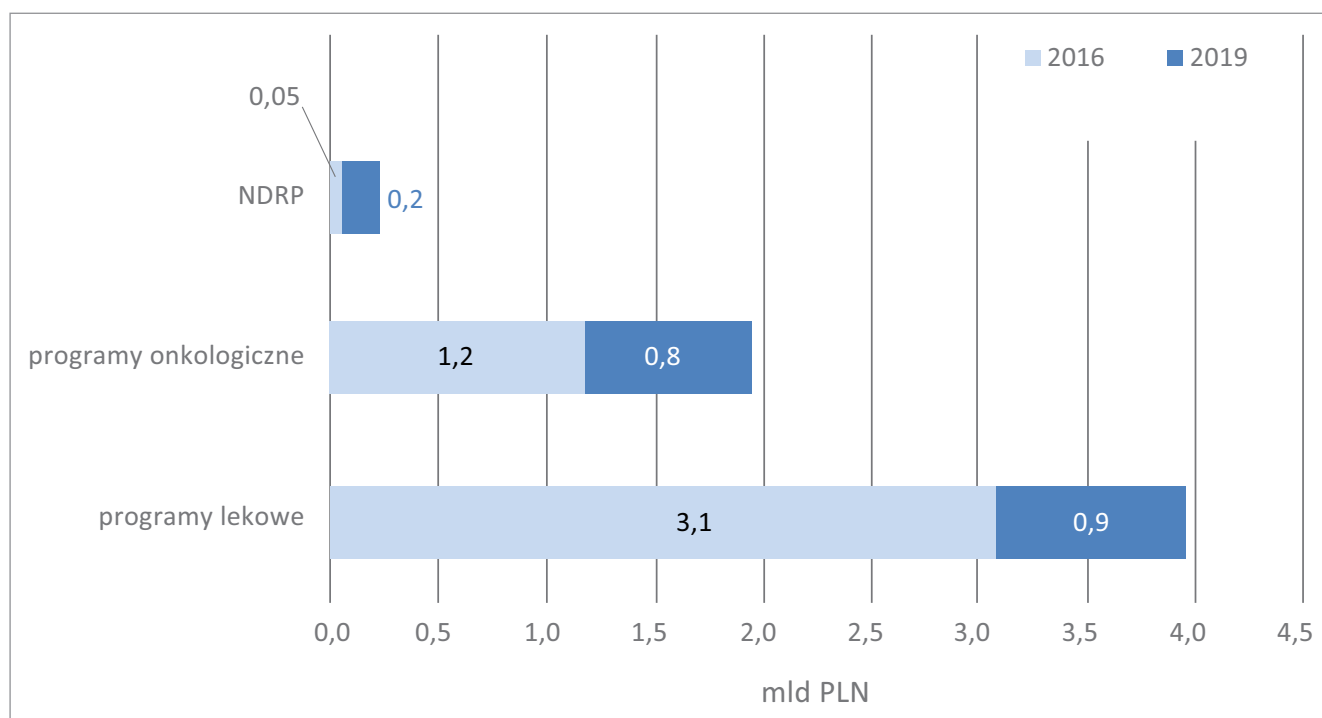
Mając na uwadze niskie przeżycia chorych z rakiem płuca w Polsce, niezwykle ważne jest dalsze systematyczne wprowadzanie finansowania innowacyjnych technologii, w tym leków ukierunkowanych molekularnie oraz immunologicznych.

WYDATKI NFZ NA INNOWACYJNE LECZENIE RAKA PŁUCA W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH SYSTEMATYCZNIE ROSNĄ

W związku z włączaniem kolejnych innowacyjnych leków do programu leczenia raka płuca, w ostatnich latach zwiększyły się wydatki NFZ na programy leczenia NDRP:

- w 2019 roku wynosiły ok. **6%** (0,219 mld PLN) całkowitych wydatków NFZ na programy lekowe (3,9 mld PLN) i **11%** całkowitych wydatków na programy onkologiczne (2,0 mld PLN);
- w 2016 roku wynosiły ok. **1,5%** (0,047 mld PLN) całkowitych wydatków NFZ na programy lekowe (3,1 mld PLN) i **4%** całkowitych wydatków na leki dostępne w programach onkologicznych (1,2 mld PLN).

Ryc. 14. Wydatki NFZ na programy leczenia NDRP w stosunku do całkowitych wydatków na programy lekowe i programy onkologiczne w 2019 roku.³³

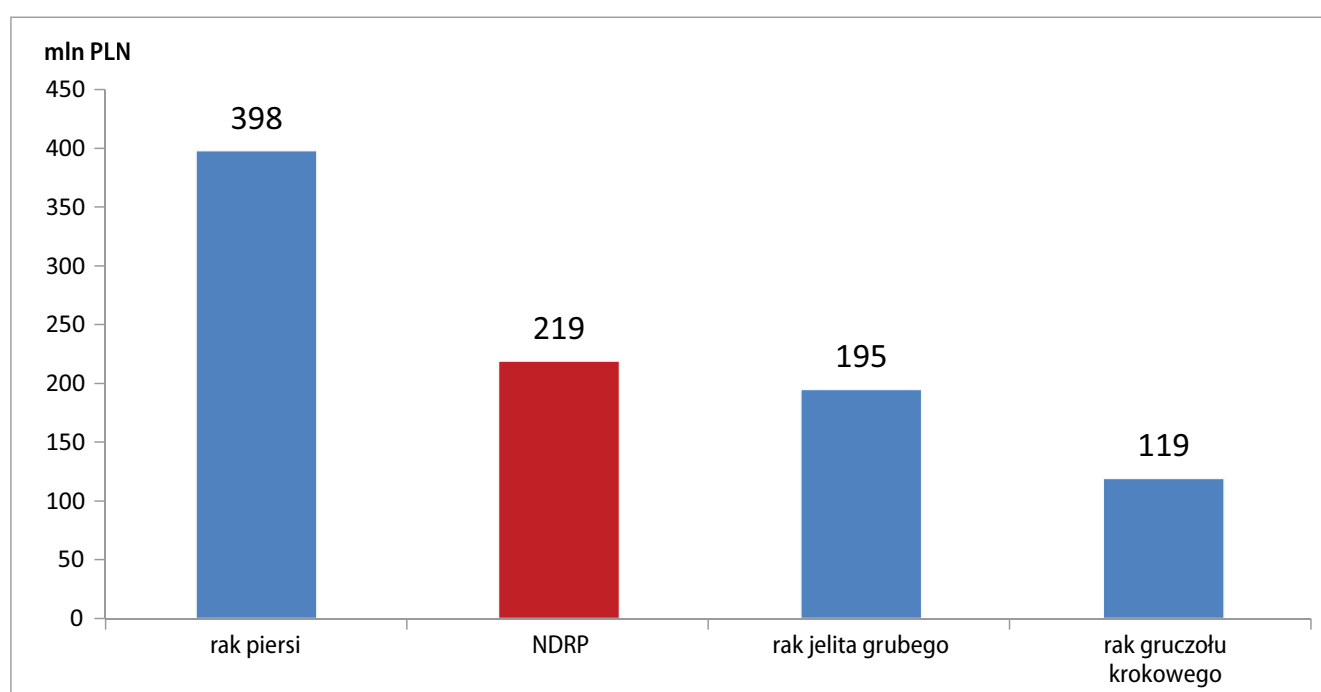


W 2019 roku wydatki NFZ na programy leczenia NDRP były niemal dwukrotnie niższe w porównaniu do programu leczenia raka piersi i niewiele wyższe w porównaniu do programu leczenia raka jelita grubego, pomimo znacznie wyższej częstości zachorowań.*

Ograniczenie powszechnego dostępu do innowacyjnego leczenia raka płuca w Polsce wynika z:

- określonych kryteriów włączenia do programu leczenia raka płuca, które zawężają populację chorych kwalifikujących się do leczenia w porównaniu do wytycznych, a nawet wskazań rejestracyjnych;^{8,33}
- wymogu przeprowadzenia diagnostyki molekularnej, która nie jest standardowo wykonywana, a wyniki przeprowadzonych badań bywają niejednoznaczne.

Ryc. 15. Wydatki NFZ na programy leczenia najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2019 roku.³³



Zasadniczy wpływ na skuteczność leczenia raka płuca oraz wybór dalszego postępowania ma rodzaj zastosowanej terapii już na pierwszym etapie leczenia. Do niedawna standardem postępowania w leczeniu I linii raka płuca była chemioterapia, która cechowała się ograniczoną skutecznością, przy wysokiej toksyczności. Zmiany w wykazie leków refundowanych w ostatnich latach sprawiły, że obecnie część chorych ma możliwość rozpoczęcia leczenia raka płuca za pomocą skutecznych leków ukierunkowanych molekularnie oraz immunologicznych.³⁸

W Polsce brakuje dostępu do zalecanych w wytycznych schematów ograniczających się do podania jedynie 2 cykli chemioterapii zamiast 4-6, które mogą być stosowane niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, tj. *niwolumab + ipilimumab* + 2 cykle chemioterapii, szczególnie w grupie chorych, u których:

- badania molekularne nie są w ogóle wykonywane,
- wyniki tego typu badań są niejednoznaczne,
- istnieje potrzeba zmniejszenia obciążenia działaniami niepożądanymi.^{21,22}

* Przedstawione wydatki NFZ na programy lekowe należy interpretować ostrożnie, ze względu na szeroko stosowane instrumenty dzielenia ryzyka, które nie zawsze uwzględniane są w tego typu statystykach.

03 TERAPIE CELOWANE I IMMUNOTERAPIA W I LINII LECZENIA RAKA PŁUCA

W leczeniu I linii rozsialego raka płuca aktualnie dąży się do wydłużenia przeżycia całkowitego, przy jednoczesnym ograniczeniu narażenia na toksyczną dwulekową chemioterapię, opartą o pochodne platyny, która do niedawna stanowiła standard postępowania w tej grupie chorych.

Dzięki postępowi, jaki dokonał się w ostatnich latach, pacjenci z określonymi zaburzeniami molekularnymi lub wysoką ekspresją PD-L1, już teraz mają możliwość stosowania leków ukierunkowanych molekularnie lub immunoterapii. Nadal jednak około połowa chorych zmuszona jest stosować schematy zawierające w swym składzie pełnodawkową chemioterapię (z lub bez immunoterapii).

Podwójna immunoterapia (*niwolumab* i *ipilimumab*) w skojarzeniu ze zredukowaną chemioterapią obejmującą 2 cykle (zamiast 4 do 6 cykli w przypadku schematów standardowych) stanowi pierwszą skuteczną próbę ograniczenia, mającej negatywny wpływ na jakość życia toksyczności, związanej z chemioterapią u wszystkich pacjentów, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. W porównaniu z klasyczną chemioterapią przyczynia się ona do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia przeżycia całkowitego, przy jednoczesnej redukcji hematologicznych zdarzeń niepożądanych.

Algorytm postępowania w I linii leczenia NDRP

Do niedawna standardem postępowania w leczeniu NDRP była chemioterapia oparta na pochodnych platyny stosowana w 4–6 cyklach, która cechowała się umiarkowaną skutecznością, przy wysokiej toksyczności manifestującej się występowaniem wielu zdarzeń niepożądanych, w tym szczególnie nasilonych wymiotów, nudności oraz zaburzeń hematologicznych³⁵ **znacznie obniżających jakość życia pacjentów**.³⁶ W ramach dążenia do poprawy efektów leczenia cały czas poszukiwane są nowe schematy poprawiające rokowanie odnośnie przeżycia całkowitego oraz cechujące się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

Aktualnie w Polsce w I linii leczenia przerzutowego NDRP pacjenci ze stwierdzoną obecnością mutacji EGFR, rearanżacji ALK lub rearanżacji ROS1 mają dostęp do leczenia celowanego w monoterapii,²⁸ dzięki czemu w tej

grupie chorych możliwa jest rezygnacja ze stosowania toksycznej chemioterapii dwulekowej opartej o pochodną platyny.

Wśród chorych bez ww. zaburzeń cytogenetycznych alternatywą dla chemioterapii stała się immunoterapia, która u pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 na poziomie przynajmniej 50% komórek może być stosowana w monoterapii.²⁸ Niestety, u pozostałych pacjentów, tj. z niską ekspresją PD-L1 (<50%) oraz z niejednoznacznym wynikiem testu PD-L1 immunoterapia musi być stosowana w skojarzeniu z chemioterapią.^{21, 22} Na znaczeniu zyskują zatem schematy umożliwiające ograniczenie ekspozycji na chemioterapię (zmniejszenie liczby stosowanych cykli).

Do rozpoczęcia terapii *pembrolizumabem* niezbędne jest uzyskanie jednoznacznego wyniku testu PD-L1,²⁸ a niestety zdarza się, że jego uzyskanie nie jest możliwe ze względów technicznych (np. z powodu jakości pobranego materiału), o czym świadczy fakt, że nawet w badaniach rejestracyjnych dotyczyło to 2-7% populacji.^{37, 47, 38} W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oznaczenie poziomu PD-L1 może napotkać na jeszcze większe trudności, a oczekiwanie na wynik opóźnia rozpoczęcie leczenia.³⁹

W badaniach klinicznych dla immunoterapii odsetek pacjentów z nieokreślonym wynikiem testu PD-L1 wynosił od 2% do nawet 7%.^{37, 47, 38}

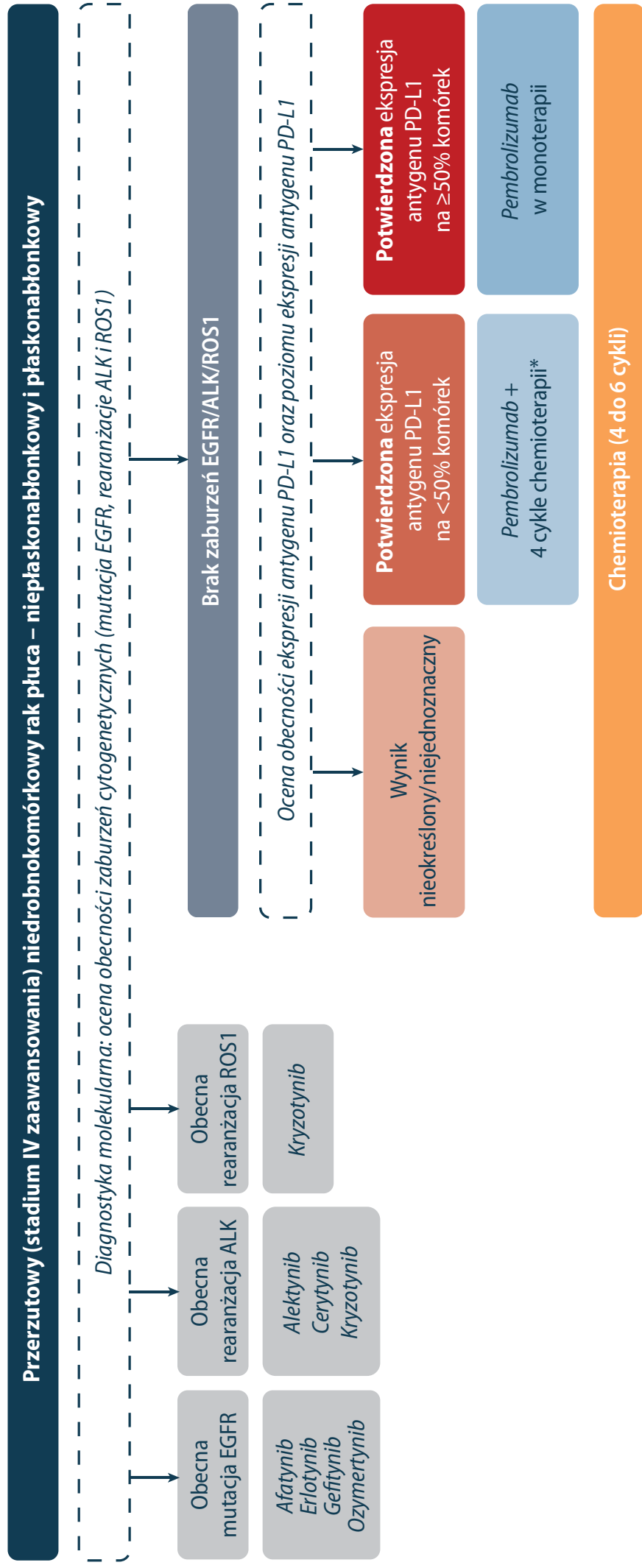
W badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej obejmującym 2600 pacjentów odsetek ten wzrósł do 10%.⁴¹

Leczeniem preferowanym wśród pacjentów z potwierdzoną obecnością PD-L1 $\geq 50\%$ jest monoterapia *pembrolizumabem*,⁴⁰ ale dotyczy to niespełna 1/4 populacji kwalifikującej się potencjalnie do immunoterapii,⁴¹ natomiast u pozostałych chorych nadal istnieje **niezaspokojona potrzeba medyczna** związana z dostępem do terapii cechującej się mniejszą toksycznością i poprawą przeżycia całkowitego. W tej grupie znajdują się chorzy cechujący się:

- niższą ekspresją PD-L1 (<50%),
- niepotwierdzonym bądź niejednoznacznym wynikiem testu PD-L1,
- ze wskazaniami do stosowania chemioterapii o zmniejszonym nasileniu (2 cykle zamiast 4–6 cykli).

Ważne zatem staje się, aby w Polsce pacjenci nie mieli ograniczeń w dostępie do skutecznej immunoterapii, jednocześnie nie będąc narażonymi na toksyczne działanie standardowej chemioterapii. **Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne w tym zakresie jest podwójna immunoterapia (*niwolumab + ipilimumab*), która jako pierwsza może być stosowana z chemioterapią zredukowaną do 2 cykli.**⁴²

Ryc. 16. Szczegółowy algorytm wyboru terapii I linii niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce w oparciu o aktualny status refundacyjny.²⁸



* Oraz leczenie podtrzymujące chemioterapią (pemetreksed) w niepłaskonabłonkowym podtypie NDRP

Immunoterapia w I linii leczenia NDRP

Immunoterapia jest metodą leczenia NDRP polegającą na aktywacji układu immunologicznego w celu zwiększenia lub modyfikacji mechanizmów obronnych organizmu przeciw rozwijającemu się nowotworowi. W jej ramach stosowane są głównie przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko antygenom nowotworowym, które odpowiadają za identyfikację komórek nowotworowych lub blokowanie receptorów na określonych komórkach.^{21,22,23}

Przeciwciała monoklonalne cechują się różnymi mechanizmami działania:

- w mikrośrodowisku nowotworu (np. przeciwciała skierowane przeciwko PD-1 lub PD-L1) lub
- w obrębie obwodowych narządów limfoidalnych (np. przeciwciała skierowane przeciwko CTLA-4).^{43,44}

Na terenie Unii Europejskiej aktualnie w I linii leczenia NDRP dopuszczone do stosowania są **3 leki skierowane przeciwko PD-1 lub PD-L1: atezolizumab, niwolumab i pembrolizumab** oraz **1 lek skierowany przeciwko CTLA-4: ipilimumab**.^{42,45,46}

W listopadzie 2020 roku Komisja Europejska zarejestrowała pierwszą podwójną immunoterapię złożoną z *niwolumabu* i *ipilimumabu* dodanych do 2 cykli chemioterapii.⁴²

Podwójna immunoterapia obejmuje połączenie dwóch inhibitorów punktu kontrolnego, co umożliwia współdziałanie w procesie leczenia przeciwnowotworowego:

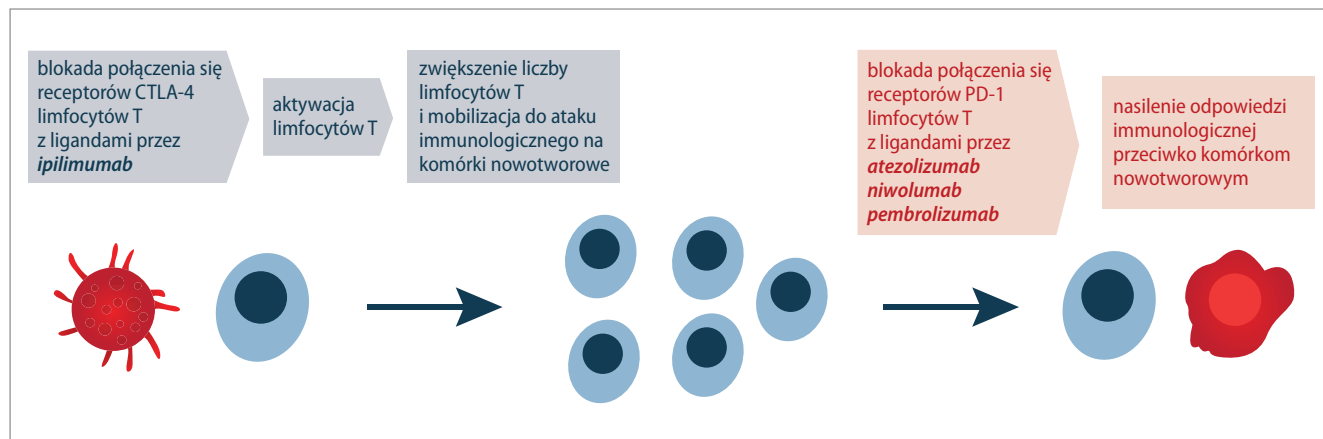
- *ipilimumab* powoduje zwiększenie namnażania się limfocytów T i ich aktywację,
- *niwolumab* nasila odpowiedź przeciwnowotworową tych limfocytów T.

Pozwoliło to na uzyskanie wysokiej efektywności klinicznej,⁵² przy jednoczesnym zmniejszeniu o połowę liczby cykli chemioterapii.⁴²

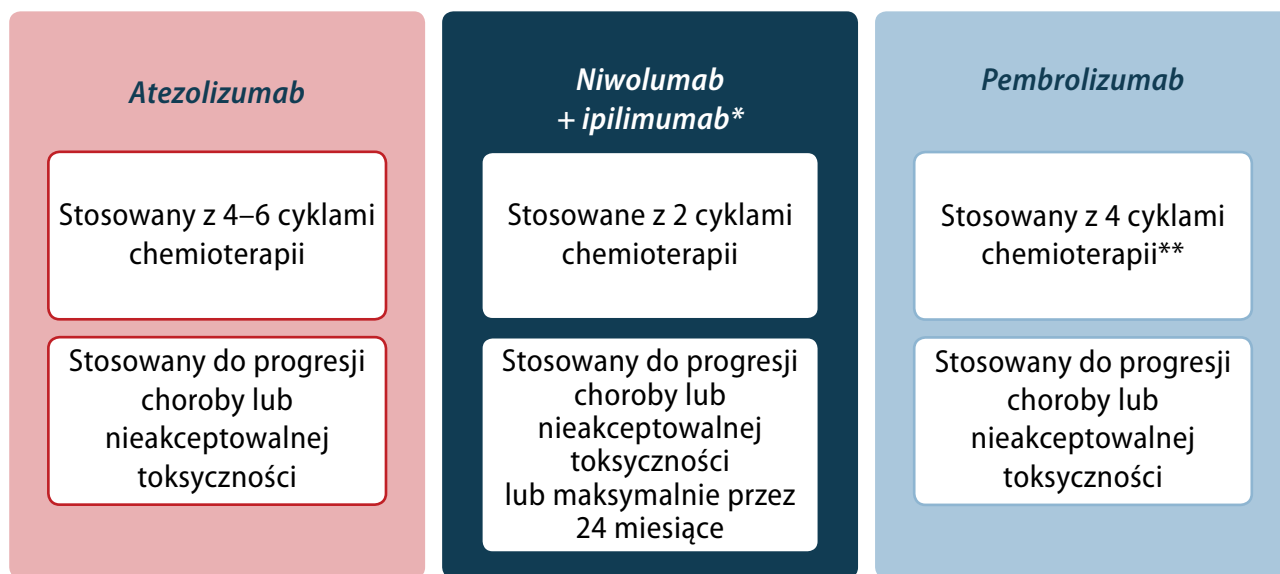
Pozostałe zarejestrowane immunoterapie, w tym refundowany w Polsce *pembrolizumab*, obejmują wyłącznie jeden mechanizm działania związany z nasileniem odpowiedzi immunologicznej organizmu pacjenta przeciw komórkom nowotworu, dlatego dla uzyskania optymalnej aktywności przeciwnowotworowej wymagają równoczesnego stosowania pełnodawkowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.^{45,46}

Schematy leczenia złożone z chemioterapii oraz immunoterapii obejmującej *atezolizumab*, *pembrolizumab* albo *niwolumab* i *ipilimumab* stosowane są do progresji choroby lub pojawienia się toksyczności uniemożliwiającej kontynuację terapii. Podwójna immunoterapia *niwolumabem* dodanym do *ipilimumabu* i 2 cykli chemioterapii jest natomiast jedyną opcją terapeutyczną, którą pacjent otrzymuje przez maksymalnie 24 miesiące.^{47,50,51}

Ryc. 17. Działanie podwójnej oraz pojedynczej immunoterapii stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP.^{43,44}



Ryc. 18. Najważniejsze różnice pomiędzy przeciwciałami PD-1/PD-L1 stosowanymi w schematach zawierających chemioterapię opartą o pochodną platyny.^{42,45,46}



* Ipilimumab to lek immunoterapeutyczny o odmiennym od przeciwciał anti-PD-1/PD-L1 mechanizmie działania, jest to przeciwciało skierowane przeciwko CTLA-4.

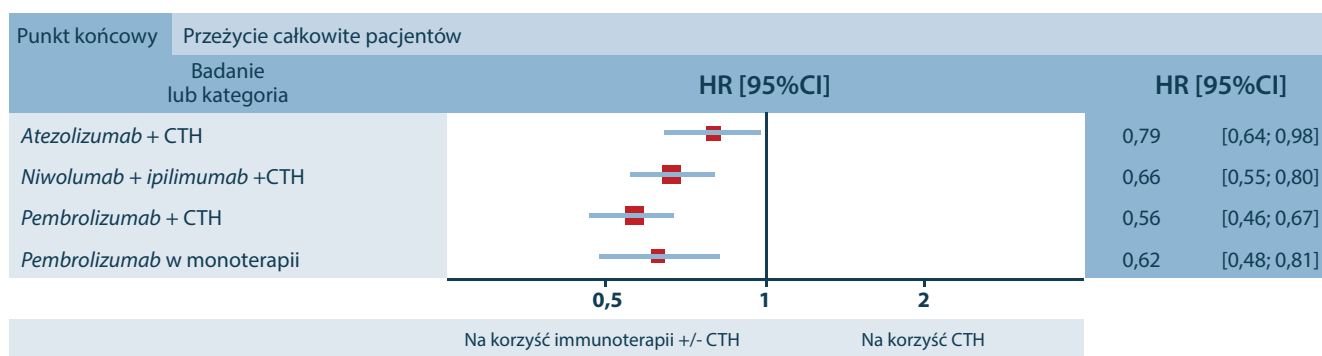
** W podtypie niepłaskonabłonkowym także z chemioterapią podtrzymującą.

Korzyści kliniczne z immunoterapii w I linii leczenia NDRP

Wszystkie dopuszczone do stosowania na terenie Unii Europejskiej schematy immunoterapii cechują się potwierdzoną skutecznością w ramach randomizowanych badań klinicznych i zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej stanowią obecnie preferowany sposób postępowania w leczeniu I linii rozsialego NDRP.^{21, 22}

W porównaniu ze standardową chemioterapią przyczyniają się do redukcji śmiertelności ogólnej o 21–44% oraz zwiększają 12-miesięczne przeżycia całkowite do ponad 63–70%.^{47, 48, 49, 50, 51, 52, 53}

Ryc. 19. Skuteczność immunoterapii dodanej do chemioterapii oraz immunoterapii stosowanej w monoterapii* odnośnie zmniejszenia ryzyka zgonu.^{48, 49, 50, 51, 52, 53}



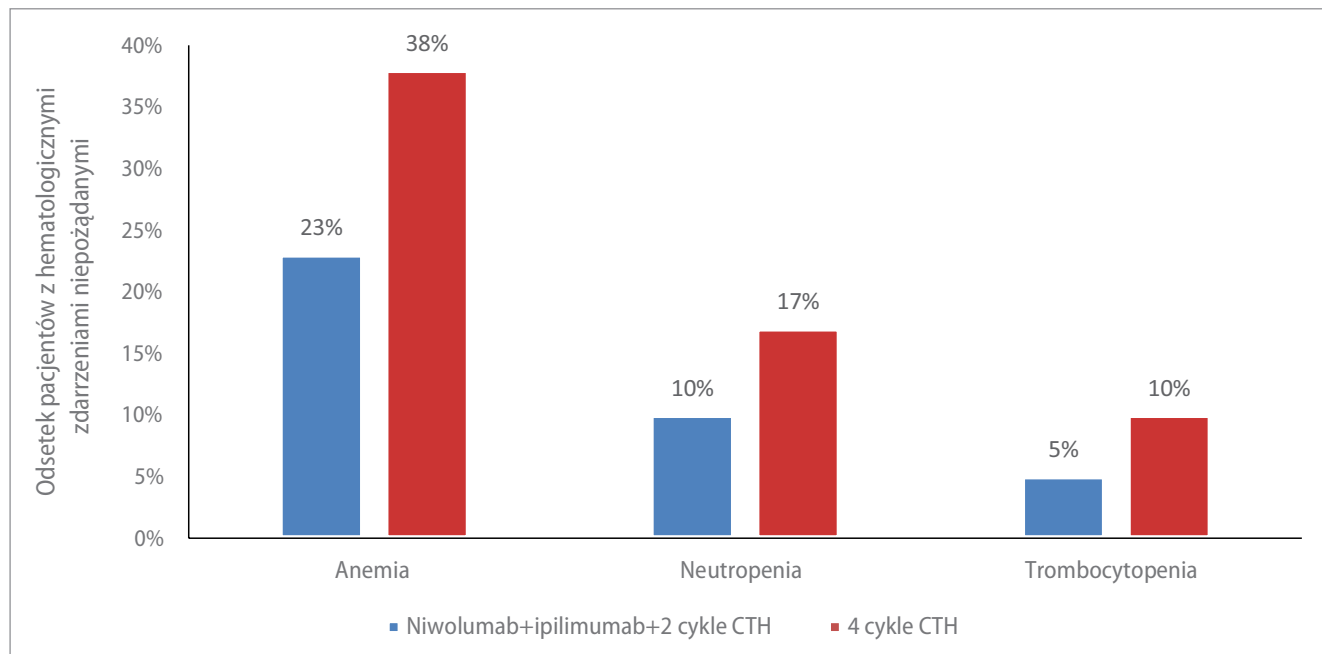
CTH – chemioterapia

* Monoterapię pembrolizumabem jest dopuszczona do stosowania w zawężonej populacji pacjentów z PD-L1 $\geq 50\%$, natomiast schematy immunoterapii stosowanej z chemioterapią są zarejestrowane do stosowania niezależnie od obecności lub braku oraz poziomu ekspresji PD-L1.

Całkowite zastąpienie chemioterapii przez immunoterapię możliwe jest tylko w grupie chorych z wysoką, potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 ($\geq 50\%$ komórek), natomiast u pozostałych pacjentów immunoterapia musi być kojarzona z chemioterapią, przy czym dotychczas dostępne w Polsce schematy immunochemioterapii wymagały stosowania pełnego kursu chemioterapii złożonego z 4–6 cykli.^{28, 46}

W listopadzie 2020 roku Komisja Europejska dopuściła do stosowania pierwszą podwójną immunoterapię stosowaną w I linii leczenia przerzutowego NDRP, złożoną z *niwolumabu* i *ipilimumabu* stosowaną wraz z chemioterapią ograniczoną do 2 cykli, co pozwoliło na uzyskanie porównywalnej do innych immunoterapii skuteczności, zmniejszając jednocześnie ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych typowych dla leków cytotoksycznych.^{42, 47}

Ryc. 20. Częstość występowania niepożądanych zdarzeń hematologicznych w trakcie terapii *niwolumabem*, *ipilimumabem* i zredukowaną chemioterapią w porównaniu ze standardową chemioterapią.⁴⁷



04 OGRANICZENIA DIAGNOSTYKI MOLEKULARNEJ BARIERĄ W DOSTĘPIE DO NOWOCZESNEGO LECZENIA RAKA PŁUCA

U chorych z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP oraz typu NOS niezbędne jest wykonanie badań predykcyjnych umożliwiających podjęcie decyzji o wyborze najbardziej skutecznej terapii celowanej.

Możliwe są trzy ścieżki diagnostyczne (patrz Ryc. 21):

1. Sekwencyjna:

- ➔ w pierwszym etapie badane są mutacje genu EGFR – wykrycie mutacji kończy diagnostykę, natomiast w przypadku negatywnego wyniku:
- ➔ przeprowadza się badanie ekspresji białka ALK – wykrycie mutacji kończy diagnostykę, natomiast w przypadku negatywnego wyniku:
- ➔ bada się translokację w genie ROS1, wykrycie mutacji kończy diagnostykę.

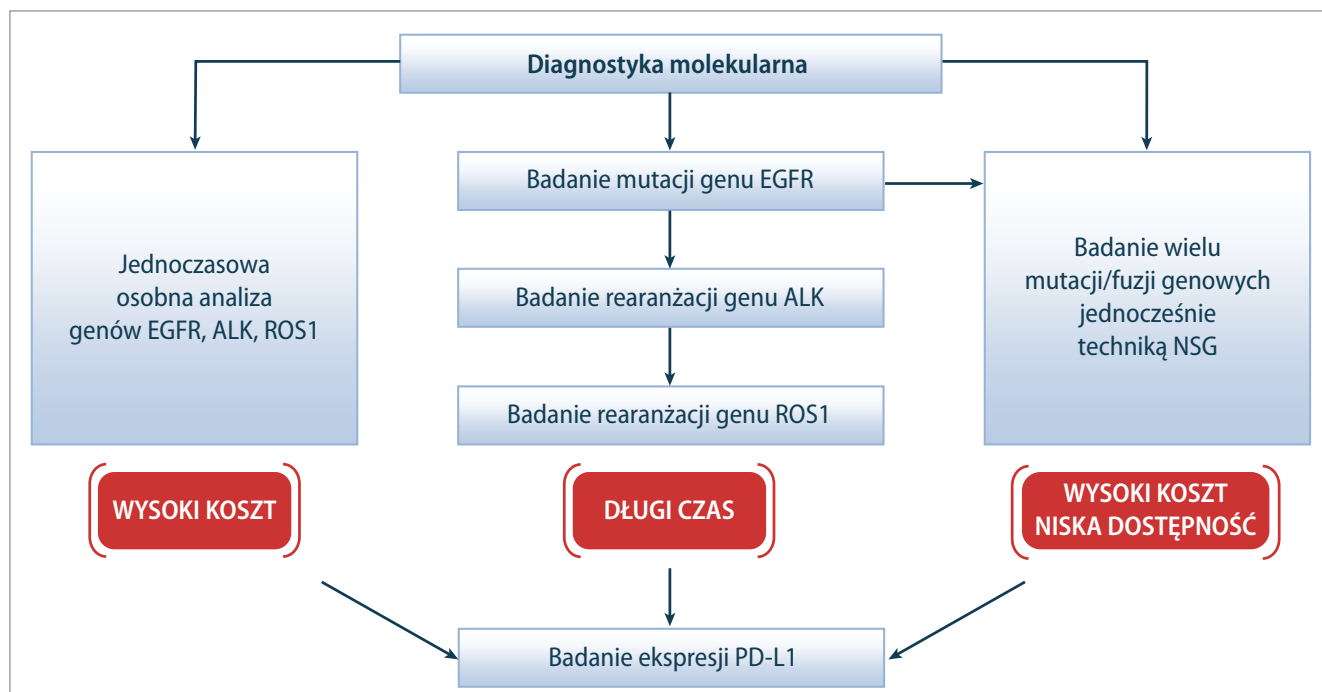
2. Jednoczasowa – wszystkie markery predykcyjne badane są osobno, ale w tym samym czasie.

3. Technika NSG – jednoczesne badanie wielu mutacji i fuzji genowych, w tym m.in. EGFR, ALK, ROS1 oraz nowych markerów predykcyjnych, np. BRAF, KRAS, MET, RET, NTRK1/2/3, FGFR1/2/3 i innych.⁵

U chorych z potwierdzonym wynikiem mutacji/rearanżacji genowych wprowadzane są odpowiednie terapie ukierunkowane molekularnie.

W przypadku braku identyfikacji mutacji oraz fuzji genowych, a także w raku płaskonabłonkowym, u chorych w IV stopniu zaawansowania nowotworu wykonywane jest badanie ekspresji białka PD-L1 i w zależności od wyniku, podejmowana jest decyzja o zastosowaniu immunoterapii.⁵

Ryc. 21. Diagnostyka molekularna.



NSG – sekwencjonowanie następnej generacji (ang. *Next Generation Sequencing*).

Skuteczne przeprowadzenie diagnostyki molekularnej u chorych z rakiem płuca zależy od wielu czynników, a jej główne ograniczenia przedstawiono poniżej:⁵

- niska jakość i mała ilość pobranego materiału;
- źle zabezpieczony materiał – jakość i ilość środka utrwalającego, czas i temperatura utrwalania;
- realizacja poszczególnych etapów diagnostycznych w różnych laboratoriach – wyższy koszt, dłuższy czas, nadmierne zużycie materiału;
- ograniczona liczba laboratoriów wykonujących tego typu badania – coroczne kontrole jakości, akredytacje;
- brak wykwalifikowanego personelu lekarskiego i diagnostycznego;
- brak opracowanych standardów postępowania patomorfologicznego;
- niedofinansowanie badań i zakładów patomorfologii.

Mając na uwadze powyższe ograniczenia, nie zawsze możliwe jest oznaczenie biomarkerów predykcyjnych i/lub poziomu ekspresji PD-L1. Wówczas należy zastosować możliwie najbardziej skuteczne leczenie przy jak najniższym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych i dla tego typu chorych z NDRP w I linii leczenia pojawiła się nowa opcja podwójnej immunoterapii (tj. *niwolumab* plus *ipilimumab*) w skojarzeniu z jedynie 2 cyklami chemioterapii.

W latach 2017-2019 wykonano 13 242 badań genetycznych u 1 345 pacjentów z rakiem płuca na kwotę 12,9 mln PLN, **podczas gdy co roku do I linii leczenia NDRP kwalifikowanych jest ok. 15 tys. pacjentów**, ^{6, 54, 55, 56, 57} **co pokazuje jak niewielki odsetek chorych (<10%) ma wykonywane badania molekularne przed rozpoczęciem leczenia.**

W 2017-2019 roku udział prostych, podstawowych badań genetycznych stanowił aż 64%. Obecnie obserwowany jest stopniowy wzrost wykonywania zaawansowanych i złożonych badań genetycznych oraz spadek podstawowych.⁵

Tab. 2 *Badania genetyczne wykonane u chorych z rakiem płuca w Polsce w latach 2017-2019.*⁵

PARAMETR	WARTOŚĆ
Liczba badań genetycznych	13 242
Liczba pacjentów, u których sfinansowano badanie genetyczne	1 345
Wartość badań genetycznych	12,9 mln PLN

Średni czas od pierwszego zgłoszenia z objawami do ustalenia ostatecznego rozpoznania nowotworu, w tym wiarygodne określenie typu histologicznego i stopnia zaawansowania, wynosi w Polsce około 10 tygodni (5-23 tygodnie), natomiast średni czas po sprawozdaniu wyniku badania do podania leku w programie lekowym wynosi aż 52 dni (najwięcej 86 dni w województwie podlaskim), co z pewnością negatywnie wpływa na skuteczność terapii i rokowanie.⁵

Tab. 3 *Czas trwania procesu diagnostycznego w Polsce oraz czas od rozpoznania do podania leku.*⁵

PARAMETR	WARTOŚĆ
Średni czas trwania procesu diagnostycznego	10 (5-23) tygodni
Średni czas od rozpoznania do podania leku	52 (25-86) dni

Zgodnie z powyższymi danymi, **średni czas od wystąpienia pierwszych objawów do podania leku wynosi ponad 4 miesiące (w skrajnym przypadku nawet 8 miesięcy) u chorych z rakiem płuca, podczas gdy przeżycie wolne od progresji choroby po zastosowaniu leków immunologicznych w I linii w badaniach klinicznych wynosi średnio 6-10 mies.**^{42, 46}

Michał Chrobot, doktor nauk o zdrowiu, prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Koderów Medycznych:

Od 2017 roku w ramach umowy na leczenie szpitalne (lub umowy na PSZ) możliwa jest realizacja, a następnie rozliczenie kosztów poniesionych na wykonanie badań genetycznych w wybranych chorobach nowotworowych, a od 2018 r. również na materiale archiwalnym. Dedykowane finansowanie stanowi zasadniczy krok w kierunku poprawy dostępności badań i w konsekwencji umożliwia właściwy wybór terapii.

Pomimo technicznych możliwości oznaczenia molekularnego i finansowania diagnostyki, nie zawsze jest możliwe uzyskanie wiarygodnego wyniku badania. Nie powinno to stanowić bariery w dostępie do innowacyjnego leczenia.



05 WNIOSKI I ZALECENIA

W ostatnich latach obserwowany jest bardzo intensywny rozwój w leczeniu raka płuca na świecie, w tym również w Polsce – wprowadzono finansowanie wielu nowoczesnych leków ukierunkowanych molekularnie i immunologicznych w ramach programu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

Niestety nadal:

- Rak płuca generuje najwięcej zachorowań i zgonów z powodu nowotworu złośliwego w Polsce.
- Przeżycie chorych z rakiem płuca w Polsce jest znacznie niższe w porównaniu do innych nowotworów złośliwych.
- Rak płuca powoduje co najmniej dwukrotnie większe obciążenie chorobą w porównaniu do innych nowotworów złośliwych oraz generuje znaczne koszty związane z niezdolnością do pracy.
- Wydatki NFZ na innowacyjne leczenie raka płuca w ramach programów lekowych są znacznie niższe w porównaniu do innych nowotworów złośliwych – **liczba chorych kwalifikujących się do programu lekowego jest bardzo niska, m.in. z powodu braku odpowiedniej diagnostyki lub braku wiarygodnych wyników badań molekularnych.**
- Wiele innowacyjnych leków o udowodnionej skuteczności, zalecanych w wytycznych klinicznych nie jest jeszcze finansowanych w Polsce ze środków publicznych. **Terapie, takie jak *niwolumab* w skojarzeniu z *ipilimumabem* i 2 cyklami chemioterapii czy *dabrafenib* w skojarzeniu z *trametynibem* są już na etapie negocjacji w procesie refundacyjnym.**

W przypadku chorych z rakiem płuca w Polsce priorytetem powinno być skuteczne i jak najmniej toksyczne leczenie wydłużające przeżycie. W tym celu niezbędne jest:

- Wprowadzenie finansowania innowacyjnych leków o udowodnionej skuteczności, w tym leków ukierunkowanych molekularnie na nowe cele terapeutyczne (m.in. BRAF, HER, MET, NTRK, RET) oraz leków immunologicznych (m.in. podwójna immunoterapia ze zredukowaną liczbą cykli chemioterapii), które znacznie podnoszą jakość życia chorych nie tylko poprzez ograniczenie objawów towarzyszących procesowi nowotworowemu, ale również działań niepożądanych wywołanych toksyczną chemioterapią.
- Zwiększenie dostępu do diagnostyki molekularnej, ze szczególnym zwróceniem uwagi na jakość i ilość pobieranego materiału do badań, poprawność wykonania badań, wiarygodność wyników oraz czas oczekiwania na wyniki.
- Umożliwienie dostępu do nowoczesnego spersonalizowanego leczenia, również w przypadku chorych, gdzie wiarygodna ocena molekularna nie jest możliwa.
- Poprawa koordynacji działań w procesie diagnostyczno-terapeutycznym – optymalnie w ramach Krajowej Sieci Onkologicznej – oraz wprowadzenie modelu kompleksowej opieki nad chorym z rakiem płuca w Polsce prowadzonej w jednym ośrodku.
- Zwiększenie nakładów NFZ na diagnostykę i leczenie raka płuca oraz poszukiwanie dodatkowych źródeł finansowania.

■ 06 SPIS TABEL

Tab. 1. Leki rekomendowane w wytycznych i zarejestrowane w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca niedostępne w Polsce. ^{21, 22, 23, 24, 26}	23
Tab. 2. Badania genetyczne wykonane u chorych z rakiem płuca w Polsce w latach 2017-2019.	37
Tab. 3. Czas trwania procesu diagnostycznego w Polsce oraz czas od rozpoznania do podania leku.	37

07 SPIS RYCIN

Ryc. 1. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego.	14
Ryc. 2. Podział NDRP w zależności od stopnia zaawansowania.	15
Ryc. 3. Liczba zachorowań i zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2018 r.	15
Ryc. 4. Udział zgonów z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2018 r.	16
Ryc. 5. Liczba leczonych chorych z rakiem płuca w Polsce w latach 2012-2017.	16
Ryc. 6. Zachorowalność na raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2020 r.	17
Ryc. 7. Umieralność z powodu raka płuca w poszczególnych krajach Unii Europejskiej w 2020 r.	17
Ryc. 8. Prognozowana liczba nowych przypadków zachorowań i zgonów na raka płuca w Polsce w 2040 roku.	18
Ryc. 9. Odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce.	19
Ryc. 10. 5-letnie przeżycie chorych z NDRP i DRP w zależności od stadium zaawansowania nowotworu.	20
Ryc. 11. Liczba utraconych lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY) z powodu raka płuca w Polsce w 2019 r.	21
Ryc. 12. Koszty absencji chorobowej w Polsce w 2020 r. z powodu najczęściej występujących nowotworów złośliwych.	21
Ryc. 13. Dostępność zarejestrowanych na terenie Unii Europejskiej leków w leczeniu raka płuca w Polsce.	25
Ryc. 14. Wydatki NFZ na programy leczenia NDRP w stosunku do całkowitych wydatków na programy lekowe i programy onkologiczne w 2019 roku.	26
Ryc. 15. Wydatki NFZ na programy leczenia najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce w 2019 roku.	27
Ryc. 16. Szczegółowy algorytm wyboru terapii I linii niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce w oparciu o aktualny status refundacyjny.	30
Ryc. 17. Działanie podwójnej oraz pojedynczej immunoterapii stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu NDRP.	32
Ryc. 18. Najważniejsze różnice pomiędzy przeciwciałami PD-1/PD-L1 stosowanymi w schematach zawierających chemioterapię opartą o pochodną platyny.	32
Ryc. 19. Skuteczność immunoterapii dodanej do chemioterapii oraz immunoterapii stosowanej w monoterapii odnośnie zmniejszenia ryzyka zgonu.	33
Ryc. 20. Częstość występowania niepożądanych zdarzeń hematologicznych w trakcie terapii <i>niwolumabem</i> , <i>ipilimumabem</i> i zredukowaną chemioterapią w porównaniu ze standardową chemioterapią.	34
Ryc. 21. Diagnostyka molekularna.	35

08 BIBLIOGRAFIA

- [1] Ambroziewicz B, Chrostowski Sz, Knetki-Wróblewska M, Kustos M, Niewożewska A, we współpracy z Polską Grupą Raka Płuca. Sytuacja Pacjenta z nowotworem płuca. Aktualne wyzwania. Wydanie I. Warszawa, styczeń 2020. http://wygrajmyzdrowie.pl/js/fileman/Uploads/RaportKonferencja_pat-compressed_final.pdf [dostęp 15.04.2021 r.].
- [2] Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- [3] 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.
- [4] Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 1: 1-8.
- [5] Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. <https://innowo.org/userfiles/Raport%20P%C5%81UCA%20v5.pdf> [dostęp 15.04.2021 r.].
- [6] Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 08.04.2021 r.].
- [7] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach program lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" – Analiza weryfikacyjna, data ukończenia: 27 września 2018, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AWA/149_AWA_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.27_BIP.pdf [dostęp 08.04.2021 r.].
- [8] Get Medi. Programy lekowe 2018. https://getmedi.pl/static/grafika/articles/0214/GETMEDI_programy_lekowe_2018.pdf [dostęp 05.05.2021 r.].
- [9] International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. <https://gco.iarc.fr/today/home> [dostęp 08.04.2021 r.].
- [10] International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow. <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp 08.04.2021 r.].
- [11] Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Warszawa, 2019. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf [dostęp 14.04.2021 r.].
- [12] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391(10125):1023-1075.
- [13] Didkowska J, Wojciechowska U, Śliwczyński A. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016, Warszawa 2019, Wersja 2, aktualizacja 14.04.2020. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak_pluca_2019.pdf [dostęp 14.04.2021 r.].
- [14] Lung Cancer Survival Rates. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> [dostęp 17.05.2021 r.].
- [15] Lung Cancer - Non-Small Cell: Statistics. <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics> [dostęp 17.05.2021 r.].
- [16] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Health Data Exchange. <http://ghdx.health-data.org/gbd-results-tool> [dostęp 14.04.2021 r.].

- [17] Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa w 2020 r. z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych. <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> [dostęp 14.04.2021 r.].
- [18] Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <https://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> [dostęp 14.04.2021 r.].
- [19] Infarma. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje dla Polski. Warszawa, grudzień 2014.
- [20] Nojszewska E. Nowotwór płuca i oskrzela - innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze. 2019. https://innowo.org/userfiles/publikacje/Raport_nowotw%C3%B3r%20p%C5%82uca%20i%20oskrzela.pdf [dostęp 15.04.2021 r.].
- [21] Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf> [dostęp 12.04.2021 r.].
- [22] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp 12.04.2021 r.].
- [23] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Pathways. Lung cancer overview. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer> [dostęp 14.04.2021 r.].
- [24] European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en> [dostęp 13.04.2021 r.].
- [25] U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/> [dostęp 13.04.2021 r.].
- [26] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp 14.05.2021 r.].
- [27] <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp 09.04.2021 r.].
- [28] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-kwietnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2021-r> [dostęp 05.05.2021 r.].
- [29] Rekomendacja nr 33/2020 z dnia 30 czerwca 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/031/REK/RP_33_2020_Tecentriq.pdf [dostęp 14.04.2021 r.].
- [30] <http://orka2.sejm.gov.pl/INT9.nsf/klucz/ATTC2CJ32/%24FILE/i22124-o1.pdf> [dostęp 14.05.2021 r.].
- [31] Opinia nr 33/2020 z dnia 9 kwietnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/060/REK/rdtl_33_2020_opdivo_zaczernienia.pdf [dostęp 14.05.2021 r.].

- [32] Opinia nr 56/2020 z dnia 25 maja 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/093/REK/rdtl_56_2020_keytruda_mkp_zaczerniona.pdf [dostęp 14.05.2021 r.].
- [33] Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2019-01&S.DateTo=2019-12&S.DrugProgram=&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=> [dostęp 14.04.2021 r.].
- [34] Słomska E, Wrona W, Niewada M. Obraz raka płuca w Polsce. Leczenie farmakologiczne dziś i jutro. Warszawa, marzec 2017. <https://www.rakpluca.szczecin.pl/pdf/Obraz-raka-raport.pdf> [dostęp 16.04.2021 r.].
- [35] American Cancer Society. Chemotherapy side effects. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/chemotherapy-side-effects.html> [dostęp 27.04.2021 r.].
- [36] Karczmarek-Borowska B, Pelc M, Rabiej E, Grądalska-Lampart M. The quality of life of non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *Bożenna Pneumonol Alergol Pol* 2014;82(4):349-357. DOI: 10.5603/PiAP.2014.0044
- [37] Gandhi L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2078-2092.
- [38] Paz-Ares L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040-2051.
- [39] Zasadność badania ekspresji PD-L1 w kwalifikacji chorych na NDRP do immunoterapii. *Puls Medycyny*. <https://pulsmedycyny.pl/zasadnosc-badania-ekspresji-pd-l1-w-kwalifikacji-chorych-na-ndrp-do-immunoterapii-965181> [dostęp 28.04.2021 r.].
- [40] Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.
- [41] Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, Antunez J, Guldhammer Skov B, Hutarew G, Sua LF, Akita H, Chan OSH, Piperdi B, Burke T, Khambata-Ford S, Deitz AC. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer*. 2019 Aug;134:174-179.
- [42] Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 26.04.2021 r.].
- [43] Opdivo and Yervoy - how this treatment works. <https://www.opdivo.com/about-opdivo/how-the-combination-works-combinationtherapy> [dostęp 26.04.2021 r.].
- [44] Berman D, Korman A, Peck R, Feltquate D, Lonberg N, Canetta R. (2015) The development of immunomodulatory monoclonal antibodies as a new therapeutic modality for cancer: The Bristol-Myers Squibb experience. *Pharmacology & Therapeutics* 148:132–153.
- [45] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 26.04.2021 r.].
- [46] Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 26.04.2021 r.].

- [47] Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet PJ, De Marchi P, Martin C, Pérol M, Scherpereel A, Lu S, John T, Carbone DP, Meadows-Shropshire S, Agrawal S, Oukessou A, Yan J, Reck M. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):198-211.
- [48] Brahmer et al. LBA51 - KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325.
- [49] 2887 - IMpower130: Progression-free survival (PFS) and safety analysis from a randomised phase 3 study of carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) with or without atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in advanced non-squamous NSCLC. F. Cappuzzo et al. *ESMO 2018 Congress*, 22 Oct 2018. Abstract 2887.
- [50] EMA. (2020) EMA/CHMP/603938/2020 Yervoy Opdivo assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1783-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp 26.04.2021 r.].
- [51] EMA. (2018) Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0043. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [dostęp 26.04.2021 r.].
- [52] EMA. (2019) Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0060. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp 26.04.2021 r.].
- [53] EMA. (2017) Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0011. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500222359.pdf. [dostęp 26.04.2021 r.].
- [54] Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, Baszuk P, Gupta S, Białkowska K, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Lener M, Pietrzak S, Gromowski T, Prajzencanc K, Łukomska A, Waloszczyk P, Wójcik JZ, i in. Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence. *PLoS ONE* 2019;14(1):e0208610.
- [55] Wolny-Rokicka E, Brzeźniakiewicz-Janus K, Wydmański J, Tukiendorf A, Zembroń-Łacny A. Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment. *J Int Med Res* 2018;46(5):1876-1883.
- [56] Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, RamlauPiątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. (2017) Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncology Letters* 14(5):5611–5618.
- [57] Moore S, Leung B, Wu J, Ho C. (2019) Survival Implications of De Novo Versus Recurrent Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: *American Journal of Clinical Oncology* 42(3):292–297.

Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych

ul. Ciołka 10, lok. 112, 01-402 Warszawa

tel. 502 071 677 | rzecznik@pkopo.pl

glospacjenta.pl, pkopo.pl

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, Budynek Megadex A, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34 | kontakt@healthquest.pl

HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel. +48 12 421 88 32, +48 508 180 859 | office@hta.pl